

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Vorstand : Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

GRANULOMA ANNULARE UND NECROBIOSIS LIPOIDICA

EIN BEITRAG ZUR HISTOLOGISCHEN DIAGNOSTIK
MIT HILFE STATISTISCHER ANALYSEVERFAHREN

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner O e l

aus München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ch. Schmoeckel

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-Falco
2. Prof. Dr. med. D. Hölzel

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen
Prüfung: 10.02.1987

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. ALLGEMEINES	1
1.1. Die granulomatösen Erkrankungen der Dermis unbekannter Genese	1
1.2. Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica	2
1.3. Zum klinischen Erscheinungsbild des Granuloma annulare	4
1.4. Zum histologischen Erscheinungsbild des Granuloma annulare	5
1.5. Zum klinischen Erscheinungsbild der Necrobiosis lipoidica	6
1.6. Zum histologischen Erscheinungsbild der Necrobiosis lipoidica	7
1.7. Die histologische Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica im Literaturvergleich	8
1.8. Sonderformen des Granuloma annulare	13
1.8.1. Das disseminierte Granuloma annulare	13
1.8.2. Das Granuloma annulare giganteum	13
1.8.3. Das perforierende Granuloma annulare	14
1.8.4. Das subkutane Granuloma annulare	14

	Seite
1.9. Sonderformen der Necrobiosis lipoidica	15
1.9.1. Die atypische (annuläre) Necrobiosis lipoidica	15
1.9.2. Zur nosologischen Stellung der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva	16
1.10. Literaturüberblick zur Pathogenese von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica	18
1.11. Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit	21
1.12. Überblick des Untersuchungsablaufs	22
2. UNTERSUCHUNGEN	23
2.1. Patienten und Methoden	23
2.2. Die klinischen Angaben	29
2.3. Die Ergebnisse der univariaten Analyse	30
2.3.1. Die histologischen Diagnosemerkmale - eine Auswertung der univariaten Analyse -	34
2.4. Die multivariate Analyse	38
2.5. Die Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica - Versuch einer praktischen Anwendung der multivariaten Analyse -	41

2.6.	Überprüfung der Zuverlässigkeit der Ergebnisse - Revalidierung -	47
2.7.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Gegenüberstellung von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica	48
2.8.	Unter- und Sonderformen von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica sowie ähnliche Erkrankungen	51
2.8.1.	Unterschiede bei Necrobiosis lipoidica mit und ohne Diabetes mellitus	51
2.8.2.	Noduli rheumatici	53
2.8.3.	Atypische (annuläre) Necrobiosis lipoidica	56
3.	DISKUSSION	58
3.1.	Diskussion der statistischen Ergebnisse	58
3.1.1.	Vorbedingungen - Ausschluß einer dritten Erkrankung -	58
3.1.2.	Nullhypothese	58
3.1.3.	Die Problematik der Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica	58

	Seite
3.1.4. Neue Aspekte der histologischen Diagnostik von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica	61
3.1.5. Zur Problematik der praktischen Anwendung der Diagnosemodelle	65
3.2. Zur Unterscheidung von Necrobiosis lipoidica mit und ohne Diabetes mellitus	66
3.3. Zur Diagnostik der subkutanen Knötchen	67
3.4. Zur Diagnostik der atypischen (annulären) Necrobiosis lipoidica	69
3.5. Diskussion der Ergebnisse bezüglich der Pathogenese von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica	70
4. ZUSAMMENFASSUNG	73
5. LITERATUR	76
6. ANHANG	86
7. DANKSAGUNG	97
8. LEBENSLAUF	98

1. ALLGEMEINES

1.1. Die granulomatösen Erkrankungen der Dermis
unbekannter Genese

In der Gruppe der granulomatösen Erkrankungen unbekannter Genese werden Sarkoidose, Granuloma annulare, Necrobiosis lipoidica, Granuloma multiforme, Granuloma faciale, Nodulus rheumaticus, Granuloma gangraenescens nasi, Granuloma gluteale infantum und Lichen nitidus zusammengefaßt.

Histopathologisch stehen dieser Gruppe im wesentlichen die infektiösen granulomatösen Erkrankungen wie Lepra, Tuberkulose, Lues sowie die Fremdkörperreaktionen gegenüber.

Klinisch können die Erkrankungen durch typische Effloreszenzen, bevorzugte Lokalisationen und Verteilungsmuster sowie unterschiedliche Krankheitsverläufe häufig gut unterschieden werden.

Eine exakte histologische Diagnose ist aber in vielen Fällen schwierig.

Welche Gründe lassen sich dafür anführen?

Die feingeweblichen Veränderungen sind bei granulomatösen Erkrankungen nur schwer zu definieren, da nur selten typische Zellelemente auftreten und die Veränderungen des Bindegewebes oder der Subkutis schlecht zu unterscheiden sind. Andererseits zeigt sich ein granulomatöser Prozeß zwangsläufig in typischen oder weniger typischen Stadien. Dies ist von der Dauer des Prozesses sowie von der Biopsie-region abhängig, insbesondere dann, wenn die Granulomzonen ausgedehnter sind.

Die nosologische Stellung dieser Erkrankungen, insbesondere der Sonderformen, ist häufig schwierig zu beurteilen. Weiterhin ist die Pathogenese umstritten. Immunologische Reaktionen als Ursache erscheinen wahrscheinlich, bei Sarkoidose fast sicher. Oft stellt sich dabei die Frage, ob die granulomatöse Reaktion den Ausdruck einer zellvermittelten Immunantwort darstellt oder als sekundäres Ereignis anzusehen ist.

1.2. Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica

Die Gegenüberstellung dieser Erkrankungen, welche zur oben erwähnten Gruppe gehören, ist das Thema dieser Arbeit.

Der histologischen Diagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica wurde seit den Jahren der Erstbeschreibung zahlreiche Abhandlungen gewidmet. Heute wird diese Fragestellung nur noch selten untersucht. Mit verschiedensten Methoden wird momentan vor allem versucht die Pathogenese zu erklären, wobei wesentliche Fortschritte insbesondere bei Necrobiosis lipoidica bisher ausgeblieben sind.

Die meisten dermato-pathologischen Standardwerke bieten histologische Unterscheidungsmerkmale für Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica an. In der Praxis fällt es jedoch selbst erfahrenen Dermatologen schwer, weniger typische Formen zuzuordnen. Demgegenüber sind beide Erkrankungen klinisch häufig leicht zu unterscheiden. Aufgrund der histologischen Ähnlichkeit ergibt sich die Frage, ob es sich um zwei unterschiedliche Erkrankungen handelt oder ob zwei verschiedene Formen derselben Grunderkrankung vorliegen.

Bei der Gegenüberstellung von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica müssen Sarkoidose, Noduli rheumatosi sowie Sonderformen beider Erkrankungen berücksichtigt werden.

Beide Erkrankungen sind nun schon fast ein Jahrhundert bekannt. Im Jahre 1895 beschrieb Colcott Fox eine bis dahin unbekannte Hauterkrankung bei einem elfjährigen Mädchen und bezeichnete sie als "ringed eruption of the fingers" (23).

Radcliffe Crocker gab der Erkrankung dann im Jahre 1902 den endgültigen Namen, wobei in der englischsprachigen Literatur der Bezeichnung "annulare" der Vorzug gegeben wird.

Moritz Oppenheim beschrieb im Jahre 1929 "eine eigentümliche disseminierte Degeneration des Bindegewebes der Haut beim Diabetiker". Er nannte sie "Dermatitis atrophicans lipoidica diabetica". Im Jahre 1932 gab Ernst Urbach derselben Erkrankung den Namen "Necrobiosis lipoidica diabeticum".

Die beobachteten Fälle wiesen alle Diabetes mellitus als Begleiterkrankung auf. Da es sich jedoch zeigte, daß nur wenige Diabetiker an Necrobiosis lipoidica erkranken und Necrobiosis lipoidica auch ohne Diabetes mellitus auftritt, erscheint der Zusatzname "diabeticum" nicht mehr gerechtfertigt.

Die Erkrankungen sind relativ selten. Granuloma annulare tritt mit einer Inzidenz von ungefähr 0,12 Prozent auf (83), für Necrobiosis lipoidica fehlen Literaturangaben. Die Erkrankungen treten gewöhnlich nicht gemeinsam auf; Ausnahmen werden beschrieben (72).

1.3. Zum klinischen Erscheinungsbild des Granuloma annulare

Die häufigste Form des Granuloma annulare stellt die lokalisierte Form dar, die von der generalisierten Form abgegrenzt wird. Dabei treten einzelne Effloreszenzen in Form von hautfarbenen oder rötlichen, ca. zwei Millimeter großen Papeln auf, welche ringförmig angeordnet sind.

Die Epidermis ist gewöhnlich nicht atrophisch verändert. Ungefähr 50 Prozent der Patienten weisen Einzelläsionen auf. In mehr als der Hälfte der Patienten werden die Hauterscheinungen an der oberen Extremität vorgefunden, wobei der Handrücken besonders häufig befallen ist (83).

In 20 bis 30 Prozent der Fälle findet man an der unteren Extremität, in ca. 10 Prozent am Stamm lokalisierte Formen (36, 83).

Selten werden am Kopf lokalisierte Fälle beschrieben (11). Bei Frauen werden Granuloma annulare 1,5 bis 2,3 mal häufiger beobachtet als bei Männern. Das Maximum der Inzidenz liegt in den ersten drei Lebensjahrzehnten (36).

Granuloma annulare neigt zu Spontanremissionen, insbesondere nach Biopsie, rezidiert jedoch häufig.

Differentialdiagnostisch muß an folgende Erkrankungen gedacht werden: Tinea corporis, Lichen ruber planus, tertiäre Syphilis, Insektenstiche, Lepra, Mucinosi papulosa, Sarkoidose, Necrobiosis lipidica.

Die lokalisierte Form wird mit äußerlich angewandten Steroiden sowie Kryotherapie behandelt.

1.4. Zum histologischen Erscheinungsbild des Granuloma annulare

Das typische histologische Bild des Granuloma annulare ist ein annähernd rundes Granulom, welches von einem palisadenartigen Randwall aus lympho-histiozytären Zellen umgeben ist (1, 47).

Unter einer palisadenartigen Anordnung von Zellen versteht man, daß die Längsachse der meisten Zellen zum Zentrum des Granuloms hin ausgerichtet ist. Im Zentrum findet sich ein zellarmes Gebiet, in dem neben einigen neutrophilen Granulozyten Teile abgestorbener Zellen liegen.

Dieses typische Granulom tritt Literaturangaben zufolge nur in etwa 25 Prozent der Fälle auf (79). In etwa 72 Prozent wird demnach ein monozytär infiltrativer Typ gefunden, dabei liegen die Infiltratzellen ungeordnet im Bindegewebe. Sehr selten wurden in dieser Studie auch an Epitheloidzellgranulome erinnernde Strukturen gefunden.

Ein Diagnosemerkmal, dem in der Literatur viel Bedeutung beigemessen wird, ist Mucin. Dieses in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung basophile, granulär-fibrilläre Material ist ein Teil der Grundsubstanz des Bindegewebes. Es handelt sich dabei um saure Mucopolysaccharide, die zum Teil aus Hyaluronsäure bestehen (39, 47). Mucin wird bei Granuloma annulare häufiger gefunden als bei Necrobiosis lipoidica.

1.5. Zum klinischen Erscheinungsbild
 der Necrobiosis lipoidica

Das Initialstadium stellt eine selten zu beobachtende rote Papel dar (1, 65). Die Hauterscheinungen bestehen meist aus scharf begrenzten, leicht indurierten plattenartigen Infiltraten, welche oft am Rande erhaben und im Zentrum eingesunken sind. Die Effloreszenzen sind meist zur Peripherie hin livide und zum Zentrum hin gelblich verfärbt. Das Zentrum neigt zur Atrophie, dort werden häufig Teleangiektasien beobachtet. Die Hauterscheinungen besitzen eine Größe von wenigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern.

Die Prädispositionsstelle der Necrobiosis lipoidica ist die Tibiakante. In einer Studie wurden bei 171 Fällen nur zwei Fälle registriert, welche keine Herde am Unterschenkel aufwiesen. In 15 Prozent traten zusätzlich noch an anderen Körperregionen, wie der oberen Extremität, dem Abdomen und sehr selten am Hals und am Kopf Necrobiosis lipoidica-Herde auf (62). Ähnliche Angaben werden auch von anderen Autoren gemacht (36, 42).

Necrobiosis lipoidica tritt sporadisch mit nur am Kopf lokalisierten Herden auf und weist dabei ein typisches histologisches Erscheinungsbild auf; in bei dieser Lokalisation auftretende Hautatrophien führen zur Alopezie (56). Relativ häufig wird von am Kopf gelegenen atypischen Formen berichtet, so daß diese als Sonderformen bezeichnet werden (siehe unten).

Das Auftreten von Necrobiosis lipoidica ist häufig mit dem Auftreten von Diabetes mellitus korreliert. Ungefähr die

Hälfte der an Necrobiosis lipoidica Erkrankten leidet gleichzeitig an Diabetes mellitus (36, 62); etwa drei von eintausend Patienten mit Diabetes mellitus erkrankten an Necrobiosis lipoidica.

In etwa 80 Prozent der Erkrankten sind weiblichen Geschlechts (36). Differentialdiagnostisch müssen Sarkoidose, Pannikulitis, tertiäre Lues, zirkumskripte Sklerodermie, Nodulus rheumatosus und Granuloma annulare abgegrenzt werden.

Therapeutisch werden lokal Steroide angewandt, bei selten auftretenden Ulzerationen kann die Exzision und plastische Deckung angezeigt sein.

1.6. Zum histologischen Erscheinungsbild der Necrobiosis lipoidica

Die Granulomform ist weniger einprägsam und weniger gut zu beschreiben. Die Form der Granulomzone ist nicht rund sondern länglich. Die Ausdehnung erstreckt sich oft über den ganzen Schnitt und ist schlecht abgegrenzt. Die Infiltratzellen sind zu bandförmigen Strukturen angeordnet, welche in verschiedenen Schichten der Dermis liegen. Zwischen diesen Bändern erstrecken sich große zellarme Zonen, in denen das Bindegewebe typischerweise verändert ist. Die Faserstruktur ist teilweise nicht mehr erkennbar, Bruchstücke von kollagenen Fasern sind zu erkennen. Diese Veränderung des Bindegewebes welche an Nekrose erinnern kann, wurde als Nekrobiose bezeichnet (81). Dieser Begriff wird in der Literatur zum Teil sehr kritisch beurteilt. Nach Ackerman ist Nekrobiose ein nebulöser Begriff, der in der Vergangenheit irrtümlich auf

die Veränderungen bei Necrobiosis lipoidica und Granuloma annulare angewandt worden ist und einen die histologische Unterscheidung wesentlich begrenzenden Faktor darstellt (1).

Wie auch beim Granuloma annulare tritt diese Granulomform nur bei einem Teil der Fälle auf. Ansonsten finden sich uncharakteristische Ansammlungen von Infiltratzellen, die in der Literatur zum Teil als Sonderform bezeichnet werden. Typische Granulomformen wurden in einer Studie bei 77 Prozent von Fällen mit Diabetes mellitus und bei 34 Prozent von Fällen ohne Diabetes mellitus gefunden (62).

In einer anderen Studie wurde nur bei 37 Prozent der Fälle mit Diabetes mellitus und bei 24 Prozent der Fälle ohne Diabetes mellitus typische "Palisadengranulome" gefunden (33).

1.7. Die histologische Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica im Literaturvergleich

Um die Schwierigkeiten bei der histologischen Diagnose aufzuzeigen und die Erkrankung weiter zu beschreiben, werden nun die wesentlichen histologischen Unterschiede dargestellt. Dabei werden Angaben aus Standardwerken (1, 2, 47, 84) sowie Originalarbeiten zur Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica zusammengestellt (33, 34, 46, 62, 69).

Epidermis:

Der Zustand der Epidermis wird relativ einheitlich beurteilt. Demnach ist die Epidermis bei Granuloma annulare meist unverändert, bei Necrobiosis lipoidica teils unverändert, teils atrophisch.

Ackerman hält die epidermalen Veränderungen für diagnostisch wichtige Merkmale.

Layman und Fisher beschreiben die Veränderungen als unsignifikant.

Winkelman und Mitarbeiter bezeichnen die epidermalen Veränderungen bei Necrobiosis lipoidica als minimal.

Lokalisation des pathologischen Prozesses:

Übereinstimmend findet sich, daß Granuloma annulare eher im oberen Teil und Necrobiosis lipoidica eher im unteren Teil des Korioms und der Subkutis lokalisiert sind. Genaue Angaben fehlen, das Merkmal wird aber als wichtiger Unterscheidungsparameter bezeichnet.

Gefäßveränderungen:

Die Gefäßveränderungen bei Necrobiosis lipoidica werden häufig sowohl als Diagnosekriterium als auch als pathogenetischer Faktor erwähnt.

Nach Ackerman tritt anfangs sowohl bei Granuloma annulare als auch bei Necrobiosis lipoidica eine nekrotisierende Vaskulitis auf. Als diagnostisch wichtig werden die Gefäßveränderungen nicht erwähnt.

Nach Wilson-Jones werden bei Necrobiosis lipoidica häufiger Gefäßwandproliferationen und Obliterationen beobachtet als bei Granuloma annulare. Diese Veränderungen werden zum Teil auf die bevorzugte Lokalisation am Unterschenkel wie auch auf das gelegentlich fortgeschrittene Alter der Patienten zurückgeführt.

Layman und Fisher beschreiben bei Necrobiosis lipoidica häufig auftretende Gefäßverdickungen sowie eine Vermehrung der Kapillaren; bei Granuloma annulare lediglich eine Dilatation der Kapillaren.

Gray und Mitarbeiter beobachteten Endothelproliferationen bei Necrobiosis lipoidica mit Diabetes mellitus häufig, bei Necrobiosis lipoidica ohne Diabetes mellitus und Granuloma annulare selten. Eine Vermehrung der Kapillaren trat nach dieser Studie bei Necrobiosis lipoidica mit Diabetes mellitus in 40 Prozent, ohne Diabetes mellitus in 12 Prozent und bei Granuloma annulare in 36 Prozent der Fälle auf.

Gray-Wood und Berman stellten bei vielen Granuloma annulare-Fällen leichte Gefäßwandverdickungen, jedoch nie Gefäßverschlüsse fest. Die Gefäßveränderungen bei Necrobiosis lipoidica werden als durchschnittlich stärker als bei Granuloma annulare bezeichnet.

Veränderungen des Bindegewebes:

Diesbezügliche Unterschiede werden immer wieder hervorgehoben, jedoch teilweise uneinheitlich beschrieben. Im folgenden Abschnitt sollen zuerst die einheitlich definierten Merkmale und daraufhin die etwas unterschiedlich beschriebenen Bindegewebsveränderungen aufgeführt werden.

Mucin stellt der Literatur zufolge ein wesentliches Diagnosemerkmal dar.

Nach Ackerman stellt das Auftreten von Mucin bei Granuloma annulare einen Hauptunterschied zur Necrobiosis lipoidica dar.

Layman und Fisher konnten in ihrer Untersuchung bei Granuloma annulare nur wenig Mucin finden.

Gray und Mitarbeiter beobachteten bei 80 Prozent der Granuloma annulare-Fälle, bei 58 Prozent der Necrobiosis lipoidica-Fälle mit Diabetes mellitus und bei 18 Prozent der Fälle ohne Diabetes mellitus Mucin.

Gray-Wood und Berman fanden bei 52 Prozent der Granuloma annulare- und bei 32 Prozent der Necrobiosis lipoidica-Fälle Mucin.

Elastische Fasern:

Der Verlust an elastischen Fasern im Entzündungsbereich wird sowohl bei Granuloma annulare als auch bei Necrobiosis lipoidica beschrieben.

Fibrose:

Nach Ackerman und Wilson-Jones entsteht als Endzustand der Necrobiosis lipoidica ein fibrosiertes Areal. Diese Fibrosierung wird nach diesen Autoren bei Granuloma annulare nicht beobachtet.

Gesamtbeurteilung der Bindegewebsveränderungen und Veränderung der kollagenen Fasern:

Ackerman schreibt, die Kollagenbündel seien bei Granuloma annulare nicht signifikant zerstört, sondern eher durch Mucin ersetzt. Bei Necrobiosis lipoidica sei die Kollagen-degeneration extensiv hoch. Daß die Kollagenbündel bei den meisten Fällen nicht alteriert seien, würde durch die narbenlose Abheilung der Granuloma annulare-Läsionen bestätigt. Es gäbe jedoch gelegentlich Granuloma annulare-Fälle mit beträchtlicher Kollagen-degeneration. Der Prozeß sei bei Granuloma annulare fokal auf die Granuloma beschränkt und durchsetze bei Necrobiosis lipoidica die gesamte Dermis.

Layman und Fisher zufolge sei das auffallendste histologische Bild der Necrobiosis lipoidica die eigentümliche Bindegewebsveränderung: breite (Nekrobiose-) Bänder, welche transversal durch die Kutis verliefen. In diesen Zonen sei

das Bindegewebe homogenisiert und fragmentiert sowie zellfrei. Die Granulome bei Granuloma annulare seien besser abgegrenzt als bei Necrobiosis lipoidica. Die Bindegewebsdegeneration sei bei Granuloma annulare vollständiger, in einigen Fällen seien dabei völlige Nekrosen beobachtet worden.

Lever schreibt unter anderem, daß die Bindegewebsdegeneration im Bereich des Granuloma annulare-Granuloms fokal und komplett, bzw. beim granulomlosen Typ inkomplett sei. Bei der kompletten Kollagendegeneration erscheint das Kollagen fahl, homogen und fast zellfrei. Die Necrobiosis lipoidica wird in einen "nekrobiotischen" und in einen "granulomatösen" Typ unterschieden, letzterer wird als mit der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva von Miescher identisch angesehen. Die Kollagenbündel erscheinen demnach in den nekrobiotischen Arealen zersplittert und anukleär.

Zusammensetzung des Infiltrates:

Von Ackerman wird eine Trennung von perivaskulärem und interstitiellem Infiltrat vorgenommen. Das perivaskuläre Infiltrat bestehe bei Granuloma annulare vorwiegend aus Lymphozyten und bei Necrobiosis lipoidica im wesentlichen aus Plasmazellen, Lymphozyten und Histiozyten. Plasmazellen träten bei Necrobiosis lipoidica häufig und zahlreich auf und seien bei Granuloma annulare selten.

Layman und Fisher messen der Zusammensetzung des Infiltrates wenig Bedeutung bezüglich der Diagnose zu. Riesenzellen fanden sie häufiger bei Necrobiosis lipoidica.

Gray und Mitarbeiter beobachteten bei Granuloma annulare nie Plasmazellen, bei Necrobiosis lipoidica mit Diabetes mellitus fanden sie in 26 Prozent, ohne Diabetes mellitus in 53 Prozent Plasmazellen. Weiterhin erwähnen sie das Auftreten

von Riesenzellen bei Granuloma annulare in 55 Prozent, bei Necrobiosis lipoidica mit Diabetes mellitus in 68 Prozent und ohne Diabetes mellitus in 88 Prozent.

Nach Rollins und Winkelmann treten Riesenzellen besonders häufig bei Necrobiosis lipoidica mit Diabetes mellitus auf.

1.8. Sonderformen des Granuloma annulare

1.8.1. Das disseminierte Granuloma annulare

Diese Sonderform macht ungefähr 15 Prozent aller Granuloma annulare-Fälle aus (14). Die Anzahl der Effloreszenzen kann dabei in die Hunderte gehen. Der Aspekt der Effloreszenzen entspricht gewöhnlich dem der lokalisierten Form. Knötchen und Maculae werden beschrieben. Die Farbskala erstreckt sich auf rötliche, bräunliche und gelbliche Töne. Die Anordnung der Hauterscheinungen ist häufig symmetrisch. Lichtexponierte Areale sind dabei möglicherweise häufiger betroffen.

In der Regel geht die disseminierte Form nicht mit einem wesentlichen Krankheitsgefühl einher, die Effloreszenzen bleiben symptomlos. Gelegentlich treten leichter Pruritus und Druckschmerzhaftigkeit auf.

Histologisch bestehen keinerlei Unterschiede zur lokalisierten Form.

Therapeutisch wurden mit Isoniazid Erfolge erzielt, in schweren Fällen wird Chlorambucil angewandt (7).

1.8.2. Das Granuloma annulare giganteum

Selten tritt diese Sonderform auf (55). Klinisch handelt es sich um große livide, plattenartige, scharf begrenzte tumorartige Hautbefunde, welche an kutane Lymphome erinnern.

Histologisch ist das Granuloma annulare giganteum nicht vom Granuloma annulare zu unterscheiden.

1.8.3. Das perforierende Granuloma annulare

Mitunter werden Fälle von perforierendem Granuloma annulare berichtet.

Meist an den Händen lokalisiert, zeigen sich hautfarbene, leicht erhabene Papeln, welche gelegentlich eine zentrale Delle aufweisen. Die Papeln ulzerieren, verkrusten und heilen ab (66).

Histologisch sind außer der Perforation keine wesentlichen Unterschiede bekannt. Ein Fall eines generalisierten perforierenden Granuloma annulare ist beschrieben worden (17).

1.8.4. Das subkutane Granuloma annulare

Diese Sonderform wird wie alle subkutanen Knötchen häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen beschrieben. Insbesondere subkutane Knötchen, welche mit oberflächlichen Granuloma annulare-Herden zusammen beobachtet werden, werden als subkutane Granuloma annulare bezeichnet.

Als Prädispositionsstellen werden die Extremitäten, die Handinnenflächen, die Glutäen sowie der behaarte Kopf angegeben (70).

Schwierig ist die Abgrenzung des subkutanen Granuloma annulare von den anderen subkutanen Knötchen.

Als benigne rheumatoide Knötchen oder pseudo-rheumatoide Knötchen werden subkutane Knötchen bezeichnet, die ohne rheumatische Begleiterkrankung auftreten (16, 74).

Mit rheumatischem Fieber auftretende Knötchen werden als rheumatische Knötchen bezeichnet, sind sie mit rheumatoider Arthritis vergesellschaftet, nennt man sie rheumatoide Knötchen.

Das histologische Bild des subkutanen Knötchens wird als rundes Granulom mit zellarmem Zentrum und palisadenartigem Randwall beschrieben. Die Angaben über die Veränderungen des Bindegewebes und des subkutanen Fettgewebes sind nicht einheitlich. Einerseits findet sich die Mitteilung, Noduli rheumatici und subkutanes Granuloma annulare seien bei eosinophiler Bindegewebsveränderung histologisch nicht zu unterscheiden (47), andererseits könne man bei subkutanem Granuloma annulare durch Mucin und bei Noduli rheumatici durch Fibrin die Diagnose stellen (1).

1.9. Sonderformen der Necrobiosis lipoidica

1.9.1. Die atypische (annuläre) Necrobiosis lipoidica

Diesen Namen gaben Dowling und Wilson-Jones einer Erkrankung, welche vorwiegend am Kopf lokalisiert ist (15). Aufgrund einer Fallsammlung grenzen die Autoren die Erkrankung von möglichen Differentialdiagnosen ab und stellen eine Beziehung zur gewöhnlichen Necrobiosis lipoidica her, da die Patienten teilweise gleichzeitig typische Necrobiosis lipoidica-Herde aufwiesen.

O'Brien stellte 1975 eine ähnliche Dermatose unter der Bezeichnung "aktinisches Granulom" vor, wobei das Auftreten einer Elastose ein wesentliches Kriterium dieser nach Meinung des Autors durch Lichtexposition hervorgerufenen Erkrankung ist (64).

Hanke und Mitarbeiter subsumierten 1979 alle in etwa ähnlichen Fälle unter dem Namen "annular elastolytic giant cell granuloma" (35).

Dem 1967 von Dowling und Wilson-Jones geprägten Begriff mag wegen der guten Beschreibung des Krankheitsbildes und der naheliegenden Beziehung zur Necrobiosis lipoidica der Vorzug gegeben werden.

Die Herde werden als ringförmige Läsionen mit erhabenem roten Rand und hypopigmentiertem Zentrum beschrieben.

Teleangiektasien werden nicht beobachtet.

Als Lokalisation werden Kopf und Hals, selten Arme und Thorax angegeben.

Histologisch werden übereinstimmend folgende Befunde herausgestellt:

Fehlen von Granulomen mit zentraler Bindegewebsveränderung, völliger Verlust der elastischen Fasern, Anwesenheit von Riesenzellen im entzündlichen Infiltrat, häufig Asteroidbodies in den Riesenzellen sowie schlecht abgegrenzte Epitheloidzellansammlungen.

Von Granuloma annulare wird die Erkrankung durch das Fehlen von Mucin, von der Sarkoidose durch das Fehlen gut abgegrenzter Epitheloidzellgranulome unterschieden.

1.9.2. Zur nosologischen Stellung der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva

Diese Erkrankung wurde 1936 von Miescher beschrieben.

In einem Artikel von 1948 stellen Miescher und Leder ausführlich zwei Fälle dieser Erkrankung vor (59). Dabei weist eine Patientin Herde an der Tibiakante, die andere Herde an der Tibiakante, am Oberschenkel sowie an der Stirnhaargrenze auf.

Die Herde am Unterschenkel entsprechen retrospektiv klinisch wie histologisch dem Bild der *Necrobiosis lipoidica*. Sie werden als polyzyklische düstere Plaques mit Teleangiectasien beschrieben. Bei der histologischen Beschreibung fällt die Erwähnung von Plasmazellen, von kutanen - subkutanen Granulomstreifen sowie von granulomatös veränderten Gefäßen auf.

Die Herde an der Stirnhaargrenze werden als nicht atrophisch und den Effloreszenzen von Granuloma annulare ähnlich beschrieben.

Die Histologie unterscheidet sich von der des am Unterschenkel gelegenen Herdes. Die Veränderungen liegen im oberen und mittleren Korium, es werden diffus oder gehäuft in der Dermis liegende Fibroblasten und Epitheloiden-ähnliche Infiltratzellen und Riesenzellen beschrieben; Gefäßveränderungen werden nicht erwähnt. Bei der Erstbeschreibung wurde keinerlei Verbindung zur *Necrobiosis lipoidica* hergestellt. Die am Kopf lokalisierten Formen dürften dem von Dowling und Wilson-Jones beschriebenen Krankheitsbild der annulären *Necrobiosis lipoidica* entsprechen.

Einige Autoren äußern die Ansicht, das von Miescher beschriebene Krankheitsbild entspräche der *Necrobiosis lipoidica* ohne Diabetes mellitus als Begleiterkrankung.

Rollins und Winkelmann betonen diesbezüglich, es gebe qualitative histologische Unterschiede zwischen *Necrobiosis lipoidica* mit und ohne Diabetes mellitus, sie fanden bei den Fällen ohne Diabetes mellitus große Epitheloid- und Riesenzellnester, wenig "Nekrobiose" und selten Gefäßwandveränderungen (69).

Gray und Mitarbeiter fanden jedoch keine qualitativen Unterschiede, sondern stellten heraus, die zwei Gruppen würden sich quantitativ unterscheiden (33). Demnach ist eine histologische

Diagnose des Diabetes mellitus als Begleiterkrankung nicht möglich. In einer späteren Studie wurde die oben erwähnte Behauptung von Müller und Winkelmann in ähnlicher Weise eingeschränkt (62).

1.10. Literaturüberblick zur Pathogenese von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica

Während anfänglich Tuberkulose, Viren, Insektenbisse und Traumen als pathogenetische Faktoren für Granuloma annulare angesehen wurden, wurde Diabetes mellitus seit der Erstbeschreibung als Teilursache für Necrobiosis lipoidica angesehen.

Trotz vieler sich zum Teil widersprechender Ansätze zur Erklärung der Pathogenese sind bis heute nur wenige eindeutige Erkenntnisse gewonnen worden. Einige der neueren Untersuchungen zur Pathogenese sollen jetzt erwähnt werden.

Dahl und Mitarbeiter führen sowohl für Granuloma annulare als auch für Necrobiosis lipoidica eine Immunkomplexvaskulitis als entscheidenden pathogenetischen Faktor an (12, 78). Diese Ergebnisse konnten jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden (63, 77, 85). Eine signifikant verminderte Neutrophilenmobilität wurde von Gange und Mitarbeitern bei Granuloma annulare und Sarkoidose in vivo, jedoch nicht in vitro nachgewiesen (28). Die Ursache dieser verminderten In-vivo-Mobilität ist unbekannt.

Signifikant erhöhte Werte von Leukozyten-Inhibitionsfaktor wiesen Fridman und Mitarbeiter bei Granuloma annulare nach (25).

Nach Umbert und Winkelmanns Studie sind bei Granuloma annulare und Sarkoidose die Werte von Makrophagen-Inhibitions-

Faktor erhöht. Die Autoren deuten diese Ergebnisse als Anhaltspunkt dafür, daß bei diesen Erkrankungen eine zelluläre Überempfindlichkeitsreaktion abläuft (80).

Padilla und Mitarbeiter wiesen bei Infiltratzellen von Granuloma annulare Lysozym nach, bei Necrobiosis lipoidica und rheumatoidem Knötchen fanden sich keine lysozymspeichernden Zellen. Lysozym stellt einen Marker für mono-histiozytäre Zellen dar. Die Autoren halten es für wahrscheinlich, daß sich die Infiltratzellen von Granuloma annulare von denen bei Necrobiosis lipoidica und rheumatoidem Knötchen unterscheiden (67).

Zwei Autorengruppen wiesen jüngst mittels immunhistologischer Techniken bei Granuloma annulare typische T-Zell-Populationen sowie Histiozyten nach. Die Autoren ziehen aus ihrer Beobachtung den Schluß, daß die bei Granuloma annulare gefundenen Zellen einer zellvermittelten Immunreaktion entsprechen können (8, 61).

Gray-Wood und Berman betonen in ihrer Studie, daß das histologische Bild von Granuloma annulare, Necrobiosis lipoidica und rheumatoidem Knötchen sehr ähnlich sei. Der wesentliche Unterschied bestünde demnach in einer leichten Bindegewebsdegeneration bei Granuloma annulare und schwerer Bindegewebsdegeneration bei Necrobiosis lipoidica und rheumatoidem Knötchen. Die Autoren erwarten daher bei beiden Erkrankungen keine wesentlichen Unterschiede in der Pathogenese (34).

Ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Granuloma annulare zusammen mit Diabetes mellitus konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Bei Necrobiosis lipoidica stellt sich wiederum die Frage, wie groß der Einfluß von Diabetes mellitus auf das Auftreten und das Erscheinungsbild von Necrobiosis lipoidica ist.

Müller und Winkelmann vermuten, Necrobiosis lipoidica-Patienten ohne Diabetes mellitus würden mit hoher Wahrscheinlichkeit später an Diabetes mellitus erkranken (62). Diese Annahme konnte bisher jedoch nicht bestätigt werden. Engel und Mitarbeiter wiesen bei einigen Fällen von Necrobiosis lipoidica ohne Diabetes mellitus ähnliche Stoffwechselveränderungen nach wie bei einer Gruppe von an Diabetes mellitus erkrankten Patienten (21).

Nach Zabel ist ein wesentlicher Faktor der Pathogenese von Necrobiosis lipoidica in einer Störung des Glukosestoffwechsels zu sehen. In dieser Studie wurden bei Necrobiosis lipoidica pathologisch veränderte Mitochondrien sowie große Mengen Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase und Mg^{++} -ATP-ase nachgewiesen (86). Gelegentlich werden Gefäßveränderungen als Ursache für die Entstehung von Necrobiosis lipoidica angesehen.

Das bei Necrobiosis lipoidica an den Gefäßwänden beobachtete PAS-positive Material wird als Indiz für eine pathogenetische Verbindung zum Diabetes mellitus angesehen (21).

Nach Gray-Wood, Berman und Götz ist das PAS-positive Material jedoch unspezifisch und findet sich auch in den Gefäßwänden bei Gesunden (32, 34).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Untersuchungsergebnisse bei Granuloma annulare auf eine T-Zell-vermittelte Immunantwort hinweisen. Bei Necrobiosis lipoidica erscheint es höchstwahrscheinlich, daß Diabetes mellitus einen pathogenetischen Faktor darstellt.

Weitere hinreichend abgesicherte Ergebnisse stehen noch aus.

1.11. Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit

Bei Durchsicht der Literatur zur Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica wird deutlich, daß keine einheitlichen Diagnosekriterien verwendet werden. Es gibt wenig Hinweise wie treffsicher die Diagnosekriterien sind; die angegebenen Diagnosehilfen sind in der Praxis oft wenig hilfreich.

Bestimmte histologische Merkmale, beispielsweise die Veränderungen des Bindegewebes, sind schlecht definiert und werden unterschiedlich beurteilt. Somit stellt die exakte histologische Differentialdiagnose ein ungelöstes Problem dar. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wie sehr sich beide Erkrankungen unterscheiden und ob sie zwei verschiedene Erkrankungen sind oder unterschiedliche Sonderformen derselben Grunderkrankung darstellen.

Die Frage, wie die einzelnen Sonderformen einzuordnen sind und wodurch sie sich unterscheiden, ist ebenfalls noch nicht endgültig und umfassend beantwortet. Dasselbe gilt für die Pathogenese von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica.

Somit ergeben sich als Ziele dieser Arbeit:

1. Mit statistischen Mitteln zu klären, ob sich beide Erkrankungen histologisch unterscheiden; histologische Differentialdiagnosekriterien anzugeben sowie Angaben über deren Treffsicherheit zu machen.
2. Ähnliche Erkrankungen und Sonderformen mit Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica zu vergleichen sowie möglicherweise Aussagen über gegenseitige Beziehungen zu machen.

3. Die histologischen Beobachtungen auf ihre pathogenetische Bedeutung zu überprüfen.

1.12. Überblick des Untersuchungsablaufs

In einer Voruntersuchung machten wir uns anhand einiger typischer Fälle mit den histologischen Erscheinungsbildern von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica vertraut. Es folgte die Festlegung der Gruppe der zu untersuchenden Merkmale.

Im nächsten Schritt wurden Fälle gesammelt, bei denen die klinische und histologische Diagnose eindeutig entweder Granuloma annulare oder Necrobiosis lipoidica lautete. Wir gehen von der Richtigkeit dieser Diagnosen aus, da sie von Fachleuten an einer Universitätsklinik gestellt worden sind. Eine kleine Fehlerquote ist bei statistischer Auswertung der Gruppe vertretbar.

Die beiden Gruppen wurden nun auf die histologischen Merkmale hin untersucht. Die so erhaltenen Daten wurden statistisch ausgewertet. Dabei wurden die wichtigen Diagnosekriterien herausgefiltert und in sinnvoller Weise kombiniert. Zur praktischen Anwendung wurde ein Diagnoseschema aufgestellt. Die Merkmalskombinationen wurden schließlich auf neue Fälle angewandt, um ihre Treffsicherheit zu überprüfen.

Daraufhin wurden Sonderfälle einzeln untersucht und beschrieben.

Zum Schluß werden die histologischen Beobachtungen mit den Ergebnissen der Literatur verglichen.

2. UNTERSUCHUNGEN

2.1. Patienten und Methoden

Untersucht wurden Biopsien von Patienten, die in den Jahren 1969 bis 1983 die Dermatologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof.Dr. Dr.h.c.O.Braun-Falco) aufsuchten. Es wurden nur Fälle in die Untersuchungskollektive aufgenommen, die klinisch und histologisch eindeutig diagnostiziert werden konnten.

Es handelt sich dabei um 68 Fälle der Diagnose Granuloma annulare und 42 Fälle der Diagnose Necrobiosis lipoidica. Eine kleine Restgruppe von 20 Granuloma annulare-Fällen und 12 Necrobiosis lipoidica-Fällen wurde zur Überprüfung der Ergebnisse zurückgehalten.

Um Erfahrung in der Abgrenzung von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica von Sarkoidose zu gewinnen, wurden zusätzlich 23 eindeutig diagnostizierbare Sarkoidose-Fälle untersucht. Dabei fand sich ein Fall mit der Diagnose "zirzinäre Sarkoidose", der gesondert dargestellt wird. Außerdem wurden Fälle der Diagnose "rheumatoides" oder "rheumatisches Knötchen" gesammelt und untersucht.

Es standen Schnitte in Hämotoxylin-Eosin-Färbung zur Verfügung; gelegentlich waren zusätzlich Spezialfärbungen wie PAS, Silbernitrat und Alzianblau angefertigt worden.

Die untersuchten histologischen Merkmale sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Bei einigen Kriterien waren genaue Definitionen nötig, besonders bei den wenig ins Auge stechenden Veränderungen des Bindegewebes, sie finden sich in Tabelle 2.

Zur vollständigen Beschreibung der untersuchten Fälle wurden einige klinische Angaben vermerkt, sie sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Die Daten wurden mittels Computer ausgewertet, für die klinischen Daten wurden Prozentzahlen errechnet.

Die histologischen Kriterien wurden unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests einzeln in einer univariaten Analyse auf ihre Diagnosetüchtigkeit hin untersucht. Sodann wurden jene Kriterien, welche am beständigsten mit nur einer der beiden Diagnosen auftraten, einem multivariaten Analyseverfahren, der logistischen Regressionsanalyse, unterzogen. Dies geschah in der Absicht, aus einer größeren Anzahl von Diagnoseparametern möglichst wenige wesentliche Hauptkriterien herauszufinden und um mit einer sinnvollen Merkmalskombination die Fälle möglichst richtig den entsprechenden Diagnosen zuordnen zu können.

Tabelle 1: Die untersuchten histologischen Merkmale

A) Übersicht

- 1) Epidermis (ohne Befund, Akanthose, Atrophie)
- 2) Reteleisten (ohne Befund, verlängert, verschmälert)
- *3) Lokalisation (oberes, mittleres, unteres Korium, Subkutis)
- *4) Bindegewebsveränderungen (0 bis 4)
- *5) Anordnung des interstitiellen Infiltrates (ohne Befund, diffus, netzförmig, granulomatös, palisadenartig)
- *6) Granulomform (ohne Befund, typisches Granuloma annulare-Granulom, typisches Necrobiosis lipoidica-Granulom)
- 7) Zelltrümmer (+/-)
- 8) Epitheloidgranulome (+/-)

B) Gefäße

- 9) Gefäßwandproliferation (+/-)
- 10) Kapillarahypertrophie (+/-)

C) Bindegewebe

- *11) Komplette Bindegewebsveränderungen (+/-)
- *12) Farbe des veränderten Bindegewebes (ohne Befund, basophil, gemischt, eosinophil)
- 13) Anwesenheit von Mucin (0 bis 4)
- 14) Faserstruktur der Kollagenbündel im Entzündungsbereich (ohne Befund, dicht, homogen)
- 15) Größe der Bruchstücke der Kollagenfasern im Entzündungsbereich (ohne Befund, klein, mittel, groß)
- 16) Anwesenheit von Bruchstücken elastischer Fasern (+/-)
- 17) Fibrose (0 - 4)

* = nähere Definition in Tabelle 2

Tabelle 1: Seite 2

*D) Perivaskuläres Infiltrat

- 18) Anwesenheit von Lymphozyten (0 bis 4)
- 19) Anwesenheit von Histiozyten (0 bis 4)
- 20) Anwesenheit von Plasmazellen (0 bis 4)
- 21) Anwesenheit von neutrophilen Granulozyten (0 bis 4)
- 22) Anwesenheit von eosinophilen Granulozyten (0 bis 4)

*E) Interstitielles Infiltrat

- 23) Anwesenheit von Lymphozyten (0 bis 4)
- 24) Anwesenheit von Histiozyten (0 bis 4)
- 25) Anwesenheit von Plasmazellen (0 bis 4)
- 26) Anwesenheit von Epitheloidzellen (0 bis 4)
- 27) Anwesenheit von neutrophilen Granulozyten (0 bis 4)
- 28) Anwesenheit von Riesenzellen (0 bis 4)
- 29) Anwesenheit von eosinophilen Granulozyten (0 bis 4)
- 30) Anwesenheit von Schaumzellen (0 bis 4)

* = nähere Definition in Tabelle 2

Tabelle 2: Definition der histologischen Merkmale

Lokalisation:	Die Ausdehnung des pathologischen Prozesses in die Tiefe ist die spezifische Größe. Somit gilt die Stelle, welche vom Entzündungsprozeß befallen ist, als Lokalisation.
Bindegewebs- veränderung:	Angegeben wird das Ausmaß der Veränderung, dabei werden die Zerstückelung von Fasern, Homogenisierung, das heißt Verlust von Faserstruktur sowie Amorphie von Faserelementen subsumiert.
Granulomform:	Das typische Granuloma annulare-Granulom ist rund, hat ein zellarmes Zentrum und ist von palisadenartig angeordneten lympho-histiozytären Zellen umgeben. Das typische Necrobiosis lipoidica-Granulom ist länglich, sehr ausgedehnt und besteht aus Schichten von Infiltratzellen, welche meist um die Gefäße angeordnet sind und dazwischenliegenden zellarmen "Nekrobiosezonen".
Komplette Bindegewebs- veränderung:	Die pathologische Bindegewebsveränderung wird als komplett bezeichnet, wenn im Entzündungsbereich die allermeisten Fasern verändert erscheinen. Als Veränderung gilt das Auftreten von Bruchstücken, Homogenisierung, Amorphie.
Farbe des veränderten Bindegewebes:	Pathologisch veränderte Kollagenfasern erscheinen meist eosinophil, Mucin und elastische Fasern basophil; gemischt bedeutet eosinophile und basophile Anteile.
Infiltratzellen:	Perivaskuläres und interstitielles Infiltrat wurde in der Annahme einer unterschiedlichen Zusammensetzung getrennt betrachtet. Die Anwesenheit der einzelnen Zellarten wurde in fünf Klassen unterteilt: 0 = keine Zellen 1 = bei Durchmusterung des gesamten Präparates finden sich wenige Zellen (ca. 10) 2 = Zellen fallen nicht sofort ins Auge, finden sich aber an mehreren Stellen 3 = Zellen fallen schon bei schwacher Vergrößerung ins Auge 4 = Zellen sind in Form von "Wolken" sichtbar. Lymphozyten, Histiozyten und Epitheloide wurde aufgrund des Färbeverhaltens des Zytoplasma, der Zellgröße sowie der Zellkerne differenziert.

Tabelle 3: Die beobachteten klinischen Daten

- 1) Geschlecht
- 2) Alter bei Ersterkrankung
- 3) Diabetes mellitus (ohne Befund, pathologische Glukose-
toleranz, manifeste Erkrankung)
- 4) Atrophie der Haut (+/-)
- 5) Lokalisation

2.2. Klinische Angaben

In Tabelle 4 sind die gesammelten klinischen Daten in Prozentangaben aufgelistet.

Tabelle 4: Klinische Angaben in Prozent (gerundet auf eine Kommastelle) sowie in Klammern die absoluten Zahlen der 42 Necrobiosis lipoidica-Fälle und 68 Granuloma annulare-Fälle

	Necrobiosis lipoidica	Granuloma annulare
<u>Geschlecht:</u>		
weiblich	92,9 (39)	79,4 (54)
männlich	7,1 (3)	20,6 (14)
<u>Alter:</u>		
bis 24 Jahre	16,7 (7)	29,4 (20)
25 bis 39 Jahre	28,6 (12)	20,6 (14)
40 bis 64 Jahre	45,2 (19)	36,8 (25)
65 Jahre und älter	9,5 (4)	13,2 (29)
<u>Diabetes mellitus:</u>		
keine Angabe	38,0 (16)	0,0
ohne Befund	38,0 (16)	89,7 (61)
path. Glukosetoleranz	9,5 (4)	3,0 (2)
manifeste Diabetes mellitus	14,5 (6)	7,3 (5)
<u>Atrophie:</u>		
keine Angabe	38,0 (16)	0,0
ohne Befund	28,5 (12)	94,1 (64)
Atrophie vorhanden	33,5 (14)	5,9 (4)
<u>Lokalisation:</u>		
Handrücken	2,4 (1)	20,6 (14)
Arm	0,0	8,8 (6)
proximales Bein	0,0	5,9 (4)
Tibiakante	97,6 (41)	5,9 (4)
Fußrücken	0,0	7,4 (5)
Rumpf	0,0	4,4 (3)
Rumpf und Extremitäten	0,0	19,1 (13)
obere und untere Extremität	0,0	27,9 (19)

2.3. Die Ergebnisse der univariaten Analyse - die statistisch signifikanten histologischen Merkmale

Tabelle 5 zeigt die wesentlichen Ergebnisse der Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test. Dabei wurden alle histologischen Merkmale der Diagnose Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica gegenübergestellt. Die angegebenen Parameter weisen ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,005$ auf. Die Prozentangaben sind auf ganze Zahlen gerundet und beziehen sich auf 42 Necrobiosis lipoidica-Fälle und 68 Granuloma annulare-Fälle.

Tabelle 5: Statistisch signifikante histologische Merkmale

Folgende Abkürzungen werden verwendet:

- p = Signifikanzniveau
- NL = Prozentzahl der beobachteten Necrobiosis lipoidica-Fälle
- FG = Freiheitsgrade
- χ^2 = Chi-Quadrat-Wert nach Pearson
- GA = Prozentzahl der beobachteten Granuloma annulare-Fälle

Parameter:	P	χ^2	FG	NL	GA
<u>Epidermis:</u>	0,00005	22,2	2		
ohne Befund				19	57
Akanthose				2	10
Atrophie				79	33
<u>Reteleisten:</u>	0,00015	17,7	2		
ohne Befund				22	62
verlängert				2	3
verschmälert				76	35

Tabelle 5: Seite 2

Parameter:	P	X ²	FG	NL	GA
<u>Lokalisation:</u>	◀ 0,00001	42,2	3		
oberes Korium				5	3
mittleres Korium				10	56
unteres Korium				40	40
Subkutis				45	1
<u>Gefäßwand- proliferation:</u>	◀ 0,00001	29,3	1		
ohne Befund				12	65
vorhanden				88	35
<u>Kapillar- hypertrophie:</u>	◀ 0,00001	26,0	1		
ohne Befund				48	91
vorhanden				52	9
<u>Komplette Bindegewebs- veränderung:</u>	◀ 0,00001	44,2	1		
ohne Befund				38	96
vorhanden				62	4
<u>Farbe des veränder- ten Bindegewebes:</u>	0,00001	29,1	3		
ohne Befund				2	6
basophil				2	34
gemischt				48	51
eosinophil				48	9

Tabelle 5: Seite 3

Parameter:	P	χ^2	FG	NL	GA
Struktur des					
<u>Kollagens:</u>	0,00002	21,4	2		
ohne Befund				19	38
dicht				7	32
homogen				74	30
Größe der Kolla-					
<u>genbruchstücke:</u>	0,00017	21,9	3		
ohne Befund				5	6
klein				24	68
mittel				19	7
groß				52	19
<u>Granulomform:</u>	◀ 0,00001	37,7	2		
ohne Befund				55	56
GA-Granulom				7	44
NL-Granulom				38	0
Perivaskuläre					
<u>Histiozyten:</u>	◀ 0,00001	38,1	3		
0				88	28
1				3	6
2				7	59
3				2	7
4				0	0

Tabelle 5: Seite 4

Parameter:	P	χ^2	FG	NL	GA
Perivaskuläre					
<u>Plasmazellen:</u>	$\ll 0,00001$	46,1	3		
0				31	91
1				10	5
2				50	4
3				7	0
4				2	0
Interstitielle					
<u>Riesenzellen:</u>	$\ll 0,00001$	17,3	3		
0				45	66
1				0	13
2				45	19
3				10	2
4				0	0

2.3.1. Die histologischen Diagnosemerkmale
- eine Auswertung der univariaten Analyse

Jene Parameter, die in der univariaten Analyse am häufigsten mit einer der beiden Diagnosen assoziiert waren und damit die höchsten Signifikanzniveaus ($p \leq 0,00001$) aufwiesen, werden nun den einzelnen Diagnosen zugeordnet.

In Tabelle 6 und Tabelle 7 sind die einzelnen Klassen der Merkmale und die dazugehörigen Diagnosen zusammengestellt. Tabelle 8 zeigt jene Unterklassen, die keiner Diagnose zugeordnet werden können, da sie bei den Erkrankungen etwa gleich häufig auftreten. Für die aussagekräftigen Unterklassen wird die Sensivität, das heißt, das Verhältnis der richtig Positiven zu allen Fällen der entsprechenden Diagnose sowie die Spezifität, das heißt, das Verhältnis der richtig Negativen zu allen Fällen der Alternativdiagnose, angegeben. Bei Durchsicht dieser "Wertung" der einzelnen Parameter fällt auf, daß bei hoher Spezifität die Sensitivität um 0,5 bis 0,6 liegt, also eher niedrig ist. Dies bedeutet, wir fanden Merkmale, durch welche die Erkrankung relativ eindeutig zu diagnostizieren sind. Somit ist bewiesen, daß beide Erkrankungen grundsätzlich zu unterscheiden sind.

Diese Merkmale treten jedoch nur bei einem Teil der Fälle auf, so daß dem Nichtauftreten dieser Merkmale keine diagnostische Bedeutung zukommt. Beispielsweise kann ein Fall durch Plasmazellen mit höchster Wahrscheinlichkeit als Necrobiosis lipoidica diagnostiziert werden, hingegen hat das Nichtauftreten von Plasmazellen keine diagnostische Bedeutung, da nur bei etwa der Hälfte der Necrobiosis lipoidica-Fälle Plasmazellen beobachtet werden.

Allein das Merkmal Gefäßwandproliferation bildet mit einer etwas niedrigeren Spezifität eine Ausnahme.

Tabelle 6: Auf die Diagnose Necrobiosis lipoidica
hinweisende histologische Merkmale

Parameter	Falsch Positive	Falsch Negative	Sensitivität	Spezifität
Lokalisation				
<u>Subkutis</u>	55 %	1 %	0,45	0,99
Farbe				
<u>eosinophil</u>	52 %	9 %	0,48	0,91
Granulomform				
<u>NL-Granulom</u>	62 %	0 %	0,38	1,0
Komplette Bindegewebs- veränderung				
<u>vorhanden</u>	38 %	4 %	0,62	0,96
Perivaskuläre Plasmazellen				
<u>vorhanden</u>	41 %	4 %	0,59	0,96
Gefäßwand- proliferation				
<u>vorhanden</u>	12 %	35 %	0,88	0,65
Kapillar- hypertrophie				
<u>vorhanden</u>	48 %	9 %	0,52	0,91

Tabelle 7: Auf die Diagnose Granuloma annulare
hinweisende histologische Merkmale

Parameter	Falsch Positive	Falsch Negative	Sensitivität	Spezifität
Lokalisation				
<u>mittleres</u>				
<u>Korium</u>	44 %	10 %	0,56	0,9
Farbe				
<u>basophil</u>	66 %	2 %	0,34	0,98
Granulomform				
<u>GA-Granulom</u>	56 %	7 %	0,44	0,93
Perivaskuläre Histiozyten				
<u>vorhanden</u>	34 %	10 %	0,66	0,9
Gefäßwand- proliferation				
<u>nicht vorhanden</u>	35 %	12 %	0,65	0,88

Tabelle 8: Unterklassen ohne diagnostische Bedeutung

Lokalisation:	<u>Oberes Korium</u> <u>Unteres Korium</u>
Farbe:	<u>Ohne Befund</u> <u>Gemischt</u>
Granulomform:	<u>Ohne Befund</u>
Komplette Bindegewebs- veränderung:	<u>Nicht vorhanden</u>
Perivaskuläre Plasmazellen:	<u>Nicht vorhanden</u>
Perivaskuläre Histiozyten:	<u>Nicht vorhanden</u>
Kapillar- hypertrophie:	<u>Nicht vorhanden</u>

2.4. Die multivariate Analyse

Bei der univariaten Analyse wurden mehrere hochsignifikante histologische Diagnosekriterien ermittelt. Diese Merkmale wiesen entweder eine relativ niedrige Sensitivität oder Spezifität auf. Um aus dieser Gruppe die wesentlichen Merkmale als Hauptkriterien herauszufiltern und um mit einer sinnvollen Merkmalskombination zu einer möglichst hohen Diagnosesicherheit zu gelangen, wurde ein multivariates Analyseverfahren, eine schrittweise logistische Regression, durchgeführt. Weitere Erklärungen zu diesem Analyseverfahren finden sich auf Seite 86 im Anhang.

Als Datenmaterial wurden 42 Fälle der Diagnose Necrobiosis lipoidica und 68 Fälle der Diagnose Granuloma annulare verwendet. Somit ist das Verhältnis der 42 Necrobiosis lipoidica-Fälle zur Gesamtzahl der untersuchten Fälle 0,38. Die einzelnen Merkmale wurden in möglichst wenige Unterklassen zusammengefaßt. Die Regressionsanalyse umfaßt sieben Schritte. In Tabelle 9 sind die Chi-Quadrat-Werte, die Freiheitsgrade sowie die Signifikanzniveaus der verwendeten Merkmale am Beginn der Analyse zusammengestellt.

Im siebten Schritt wurde der Parameter "komplette Bindegewebsveränderung" wieder aus dem Modell entfernt.

In Tabelle 10 findet sich die Chi-Quadrat-Statistik der sich im Modell befindlichen Merkmale für die Entfernung aus dem Modell.

Tabelle 11 zeigt eine Zusammenstellung der endgültig in das Modell aufgenommenen Merkmale, ihre Chi-Quadrat-Statistik vor Aufnahme in das Modell sowie die Vorhersagerichtigkeit dieser Parameterkonstellation.

Tabelle 9: Histologische Merkmale - Chi-Quadrat-Statistik
 bei Schritt 0 der Eingangsbewertung

Parameter	χ^2	FG	p
Lokalisation (oberes, mittleres, unteres Korium, Subkutis)	47,68	3	◀ 0,0001
Granulomform (ohne Befund, GA-typisch, NL-typisch)	45,34	2	◀ 0,0001
Gefäßwandproliferation (-/+)	32,22	1	◀ 0,0001
Komplette Bindegewebsveränderung	46,49	1	◀ 0,0001
Farbe (ohne Befund, basophil, gemischt, eosinophil)	32,78	3	◀ 0,0001
Perivaskuläre Histiozyten (+/-)	37,74	1	◀ 0,0001
Perivaskuläre Plasmazellen (-/+)	43,52	1	◀ 0,0001

Tabelle 10: Im Modell befindliche Merkmale bei Schritt 6
- Chi-Quadrat-Statistik zur Entfernung aus
dem Modell

Parameter	χ^2	FG	p
Komplette Bindegewebsveränderung	1,73	1	0,1881
Granulomform	4,90	2	0,0881
Gefäßwandproliferation	5,69	1	0,0171
Perivaskuläre Histiozyten	13,60	1	0,0002
Lokalisation	12,40	3	0,0062
Perivaskuläre Plasmazellen	2,63	1	0,1052

Tabelle 11: Endgültig in das Modell aufgenommene Merkmale
und Vorhersagerichtigkeit dieser Merkmals-
kombination

Parameter	χ^2	FG	p	Schritt
Perivaskuläre Plasmazellen	43,52	1	< 0,0001	1
Perivaskuläre Histiozyten	29,60	1	< 0,0001	2
Gefäßwandproliferation	10,17	1	0,0014	4
Lokalisation	13,32	3	0,0040	5
Granulomform	4,86	2	0,0881	6

Vorhersagerichtigkeit: Diagnose Granuloma annulare
66 von 68 Fälle (97 %)
Diagnose Necrobiosis lipoidica
39 von 42 Fälle (93 %)
Total 105 von 110 Fälle (95 %)

2.5. Die Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica - Versuch einer praktischen Anwendung der statistischen Analyseverfahren

Einige hochsignifikante Diagnosemerkmale sind schlecht reproduzierbar, wie zum Beispiel die Granulomformen. Besser ist es, gut reproduzierbare, leicht zu bestimmende Diagnosekriterien anzugeben. Es war somit von Interesse, wie treffsicher eine Auswahl von leicht anwendbaren histologischen Merkmalen das Kollektiv den richtigen Diagnosen zuordnen würde.

Wir wählten aus der Gruppe der hochsignifikanten Merkmale folgende Parameter aus:

1. Lokalisation.
2. Farbe des veränderten Bindegewebes.
3. Perivaskuläre Histiozyten.
4. Perivaskuläre Plasmazellen.

Mit diesen Merkmalen wurde abermals eine Regressionsanalyse durchgeführt. Alle vier Merkmale wurden in das Diagnosemodell aufgenommen und die meisten Fälle wurden richtig klassifiziert (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Gut reproduzierbare Merkmale
und ihre Diagnosetüchtigkeit

Lokalisation	(oberes, mittleres, unteres Korium, Subkutis)
Farbe des veränderten Bindegewebes	(ohne Befund, basophil, gemischt, eosinophil)
Perivaskuläre Histiozyten	(+/-)
Perivaskuläre Plasmazellen	(-/+)
Vorhersagerichtigkeit dieser Merkmalskombi- nation in Prozent	Granuloma annulare 87 % Necrobiosis lipoidica 93 % Total 89 %

In Tabelle 13 sind die bei der multivariaten Analyse beobachteten Merkmalskombinationen mit den dazugehörigen Diagnosen angegeben. Der erste Teil beinhaltet jene Kombinationen, welche eindeutig einer Diagnose zugeordnet werden konnten.

Im zweiten Teil finden sich die Kombinationen, bei welchen falsche Zuordnungen auftraten. Wie lassen sich nun diese Beobachtungen in der Praxis anwenden?

Wir empfehlen bei der Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica nach Ausschluß einer Dritterkrankung folgende Vorgehensweise:

Diagnoseschema zur histologischen Differentialdiagnose
von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica:

	Diagnose meist Granuloma annulare	Diagnose meist Necrobiosis lipoidica
1. Schritt:		
Untersuchung des peri- vaskulären Infiltrats	Histiozyten vorhanden	Plasmazellen vorhanden
2. Schritt:		
Untersuchung der Farbe	rein basophil	rein eosinophil
3. Schritt:		
Untersuchung der Aus- dehnung des Prozesses	bis zum mittleren Korium	bis zur Subkutis

Passen die drei Befunde zusammen, so ist die Diagnose eindeutig.

Bei auf verschiedene Diagnosen hinweisende Merkmalskombinationen muß im Einzelfall kritisch geprüft werden, welche Diagnose vorliegt.

Finden sich keine entsprechenden Zellen und setzt sich die Farbe aus eosinophilen und basophilen Bestandteile zusammen, so kann man auf die schlechter reproduzierbaren Merkmale von Tabelle 6 und 7 ausweichen.

Es kann in jedem Fall überprüft werden, ob die aktuelle Merkmalskombination in unserer Studie beobachtet wurde, wie häufig sie auftrat und mit welchen Diagnosen sie verbunden war.

Daraus läßt sich die Wahrscheinlichkeit der aktuellen Diagnose abschätzen. Die Problematik und die Fehlermöglichkeit dieser Diagnosehilfe werden auf Seite 65 diskutiert.

Tabelle 13: Die beobachteten Merkmalskombinationen und die zugehörigen Diagnosen

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

- = GA = Granuloma annulare
+ = NL = Necrobiosis lipoidica

Perivaskuläre Histozyten: 0 = Histozyten vorhanden
 1 = Histozyten nicht vorhanden

Farbe des veränderten 0 = ohne Befund
Bindegewebes: 1 = basophil
 2 = gemischt
 3 = eosinophil

Lokalisation des 0 = oberes Korium
pathologischen Prozesses: 1 = mittleres Korium
 2 = unteres Korium
 3 = Subkutis

Perivaskuläre Plasmazellen: 0 = Plasmazellen nicht vorhanden
 1 = Plasmazellen vorhanden

Prozent entspricht der Prozentzahl der beobachteten Fälle an der Gesamtzahl der jeweiligen Diagnose bei 68 Granuloma annulare-Fällen und 42 Necrobiosis lipoidica-Fällen.

Tabelle 13, erster Teil: Eindeutig zugeordnete Merkmalskombinationen

Diagnose	Histiozyten	Farbe	Lokalisation	Plasmazellen	Anzahl	Prozent
-	0	0	1	0	3	4,4
-	0	1	1	0	7	10,3
-	0	1	2	0	5	7,4
-	0	2	1	0	12	17,6
-	0	2	2	0	12	17,6
-	0	2	2	1	1	1,5
-	0	3	1	0	3	4,4
-	1	0	1	0	1	1,5
-	1	1	0	0	1	1,5
-	1	1	1	0	7	10,3
-	1	1	1	1	1	1,5
-	1	1	2	0	2	2,9
-	1	3	1	0	1	1,5
+	0	3	3	1	1	2,4
+	1	0	2	1	1	2,4
+	1	1	2	1	1	2,4
+	1	2	1	1	1	2,4
+	1	2	3	0	7	16,7
+	1	2	3	1	3	7,1
+	1	3	0	1	1	2,4
+	1	3	1	1	1	2,4
+	1	3	2	0	2	4,8
+	1	3	2	1	6	14,3
+	1	3	3	1	6	14,3

Tabelle 13, zweiter Teil: Kombinationen mit falschen Zuordnungen

Diagnose		Histiozyten	Farbe	Lokalisation	Plasmazellen
GA	NL				
5 (7,0 %)	2 (4,8 %)	1	2	2	0
3 (4,2 %)	2 (4,8 %)	1	2	1	0
1 (1,4 %)	1 (2,4 %)	0	3	2	0
1 (1,4 %)	1 (2,4 %)	1	2	0	0
1 (1,4 %)	2 (4,8 %)	0	3	3	0
1 (1,4 %)	4 (9,6 %)	1	2	2	1

2.6. Überprüfung der Zuverlässigkeit der Ergebnisse
- Revalidierung -

Die Frage, wie zuverlässig die Ergebnisse der Regressionsanalysen sind, ist von großem Interesse. Um dies abschätzen zu können wandten wir die Ergebnisse der Regressionsanalysen auf ein kleineres neues Kollektiv von Granuloma annulare- und Necrobiosis lipoidica-Fällen an. Wir ermittelten die nach den Diagnosemodellen zugeordneten Diagnosen und zählten die Anzahl der richtig gestellten Diagnosen aus. Bedauerlicherweise fehlte die Möglichkeit, diese Revalidierung von einem neutralen Untersucher vornehmen zu lassen. Trotzdem können die Ergebnisse zumindest als Anhalt für die Zuverlässigkeit unserer Ergebnisse angesehen werden.

Tabelle 14: Ergebnisse der Revalidierung

Diagnose	geschätzte Diagnose Ausgangsmodell (Tab. 11)	geschätzte Diagnose gut reproduzierbares Modell (Tab. 12)
Granuloma annulare (20 Fälle)	NL: 1 (5 %) GA: 19 (95 %)	NL: 5 (25 %) GA: 15 (75 %)
Necrobiosis lipoidica (12 Fälle)	NL: 11 (92 %) GA: 1 (8 %)	NL: 10 (83 %) GA: 2 (17 %)

Die Gesamtzahl der richtigen Diagnosen beträgt beim Ausgangsmodell 94 Prozent und beim gut reproduzierbaren Modell 78 Prozent.

2.7. Zusammenfassung der Ergebnisse der Gegenüberstellung von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica

Klinische Angaben:

Necrobiosis lipoidica zeigt eine höhere Erkrankungshäufigkeit des weiblichen Geschlechts als Granuloma annulare. Der Altersgipfel liegt bei beiden Erkrankungen zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr. Bei Necrobiosis lipoidica waren die Angaben über das Auftreten von Diabetes mellitus und Hautatrophie unvollständig.

Etwa 40 Prozent der Patienten mit vollständigen Akten litten an Diabetes mellitus oder hatten eine pathologische Glukosetoleranz. Bei Granuloma annulare waren es 10 Prozent. Bei ca. der Hälfte der Necrobiosis lipoidica-Fälle und bei 6 Prozent der Granuloma annulare-Fälle wurde eine Hautatrophie beobachtet.

Necrobiosis lipoidica trat fast ausschließlich am Unterschenkel auf, Granuloma annulare zeigte eine bevorzugte Lokalisation am Handrücken. In keinem der Fälle wurde eine Beteiligung des Gesichtes beobachtet.

Histologisches Bild:

In der Histologie stellen sich die Unterschiede folgendermaßen dar:

Übersicht

Die Epidermis ist bei Granuloma annulare gelegentlich atrophisch, am häufigsten aber unverändert. Bei Necrobiosis lipoidica ist sie meist atrophisch.

Necrobiosis lipoidica zeigt eine größere Ausdehnung in die Tiefe als Granuloma annulare, häufig erstrecken sich die Necrobiosis-Herde bis zur Subkutis. Granuloma annulare ist am häufigsten im mittleren Korium lokalisiert.

Die Infiltratzellen sind bei Necrobiosis lipoidica zahlreicher und unregelmäßiger angeordnet als bei Granuloma annulare.

Die typischen Granulomformen sind spezifisch, treten aber in über der Hälfte der Fälle nicht auf. Zelltrümmer in den zellarmen Granulomzentren werden bei beiden Erkrankungen etwa gleich häufig beobachtet.

Gut abgegrenzte Epitheloidzellgranulome werden nicht beobachtet. Selten treten schlecht abgegrenzte Epitheloidzellen auf.

Gefäße

Gefäßwandproliferation ist bei Necrobiosis lipoidica in ca. 90 Prozent, bei Granuloma annulare in einem Drittel der Fälle zu beobachten. Die Hälfte der Necrobiosis lipoidica-Fälle weist eine Vermehrung der Kapillaren auf, bei Granuloma annulare ist dies ein seltenes Ereignis.

Bindegewebe

Die Bindegewebsveränderungen sind beim Granuloma annulare im Gegensatz zu Necrobiosis lipoidica nie komplett, das heißt, es finden sich nahezu immer im pathologisch veränderten Bereich völlig unveränderte Kollagenfaserbündel mit normalem Färbeverhalten und intakter Faserstruktur.

Die Farbe des veränderten Bindegewebes ist bei Granuloma annulare basophil oder besteht aus basophilen und eosinophilen Bestandteilen. Umgekehrt ist es bei Necrobiosis lipoidica, wobei das Bindegewebe entweder eosinophil oder gemischt gefärbt ist.

Mucin findet sich in 40 Prozent der Necrobiosis lipoidica- und in 79 Prozent der Granuloma annulare-Fälle.

Bei Necrobiosis lipoidica treten häufiger homogene Faserbündel auf als bei Granuloma annulare. Die Faserbruchstücke sind bei Necrobiosis lipoidica größer als bei Granuloma annulare.

Bruchstücke elastischer Fasern werden bei Granuloma annulare häufiger beobachtet als bei Necrobiosis lipoidica.

Fibrose findet sich bei Necrobiosis lipoidica ausgeprägter als bei Granuloma annulare, ist aber insgesamt selten. Dies mag an der bevorzugten Lokalisation der Biopsien in Bereichen florider Entzündungen liegen.

Infiltrat

Die Zellzusammensetzung unmittelbar um die Gefäße zeigt größere Unterschiede als die im Interstitium.

Perivaskuläres Infiltrat

Bei Necrobiosis lipoidica treten mehr Lymphozyten auf als bei Granuloma annulare.

Histiozyten sind bei Necrobiosis lipoidica sehr selten, bei Granuloma annulare finden sie sich in über der Hälfte der Fälle.

Plasmazellen sind bei Granuloma annulare nur sehr selten, bei Necrobiosis lipoidica dagegen in über der Hälfte der Fälle vorhanden.

Neutrophile und eosinophile Granulozyten werden perivaskulär bei beiden Erkrankungen nur sehr selten, Riesenzellen praktisch nie beobachtet.

Interstitielles Infiltrat

Bei Necrobiosis lipoidica überwiegen Lymphozyten, bei Granuloma annulare Epitheloide und Histiozyten.

Plasmazellen sind interstitiell seltener als perivaskulär und treten fast nur bei Necrobiosis lipoidica auf.

In vielen Fällen werden geringe Mengen von neutrophilen Granulozyten beobachtet.

Riesenzellen sind bei Necrobiosis lipoidica häufiger.

Eosinophile Granulozyten sind insgesamt selten und finden sich bei Necrobiosis lipoidica in 20 Prozent und treten bei Granuloma annulare nicht auf.

2.8. Unter- und Sonderformen von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica sowie ähnliche Erkrankungen

2.8.1. Unterschiede bei Necrobiosis lipoidica mit und ohne Diabetes mellitus

Von 25 Patienten war bekannt, daß sie zum Zeitpunkt der Erkrankung keinen Diabetes mellitus aufwiesen. Bei 8 Patienten wurde ein Diabetes mellitus nachgewiesen, 4 Patienten wiesen eine pathologische Glukosetoleranz auf.

Im Chi-Quadrat-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, was durch die kleinen Fallzahlen bedingt sein mag. In Tabelle 15 sind die Merkmale, bei denen sich qualitative Unterschiede zeigen, zusammengestellt.

Die Fälle mit Diabetes mellitus waren ausschließlich am Unterschenkel, die Fälle ohne Diabetes mellitus gelegentlich auch an den oberen Extremitäten lokalisiert.

Die Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz waren jünger als die übrigen Gruppen, ein wahrscheinlich zufälliges Ergebnis.

Bei den histologischen Merkmalen wurde die typische Granulomform bei den Fällen mit Diabetes mellitus häufiger beobachtet.

Ebenso war bei der Gruppe mit Diabetes mellitus die Bindegewebsveränderung häufiger komplett. Alle Fälle mit Diabetes mellitus wiesen eine Proliferation der Gefäßwände auf, sechs Fälle ohne Diabetes mellitus zeigten keine Gefäßveränderungen.

Tabelle 15: Verschieden häufig beobachtete Merkmale bei Necrobiosis lipoidica mit und ohne Diabetes mellitus

	Ohne Befund	pathologische Glukosetoleranz	Diabetes mellitus
<u>Lokalisation</u>			
Unterschenkel	18 (72 %)	4 (100 %)	7 (88 %)
obere Extremität	8 (28 %)	0	1 (12 %)
<u>Alter (Jahre)</u>			
0 - 24	4 (16 %)	1 (25 %)	0
25 - 39	9 (36 %)	3 (75 %)	3 (38 %)
40 - 64	10 (40 %)	0	4 (50 %)
65 und älter	3 (12 %)	0	1 (12 %)
<u>typische Granulomform</u>			
nicht vorhanden	20 (80 %)	0	5 (63 %)
vorhanden	5 (20 %)	4 (100 %)	3 (37 %)
<u>Bindegewebsveränderung</u>			
nicht komplett	14 (56 %)	1 (25 %)	2 (25 %)
komplett	11 (44 %)	3 (75 %)	6 (75 %)
<u>Gefäßwandproliferation</u>			
nicht vorhanden	6 (24 %)	0	0
vorhanden	19 (76 %)	4 (100 %)	8 (100 %)

2.8.2. Noduli rheumatici

Im gesamten Untersuchungsmaterial (alle Histologien von 1968 bis 1983) fanden sich drei typische Vertreter dieser Gruppe. Die Fälle waren in der klinischen Verdachtsdiagnose als subkutane Knötchen bezeichnet worden, sie erstreckten sich im histologischen Schnitt eindeutig ins subkutane Fettgewebe und boten ein einheitliches histologisches Bild. Wir stellen diese Fälle nun einzeln auf den folgenden Seiten vor.

Erster Fall

Klinische Angaben:

Der 29-jährige Patient wies Knoten auf, welche am rechten Unterarm, am linken Unterschenkel sowie am linken Zeigefinger lokalisiert waren. Der Patient gab keinerlei sonstige Beschwerden an, Labordaten lagen nicht vor.

Hautbefund:

Es fanden sich drei ca. münzgroße, flach erhabene, hellrote, kutan-subkutan gelegene Knötchen.

Die histologische Diagnose lautete Rheumaknoten.

Eigene histologische Untersuchung:

Die Epidermis ist etwas abgeflacht, die Reteleisten leicht verschmälert.

Die Lokalisation des pathologischen Prozesses erstreckt sich vom mittleren Korium bis zur Subkutis.

Es findet sich eine große Granulomzone mit mehreren zellfreien Zentren.

Die Binde- und Fettgewebsdegeneration in diesen Zentren ist sehr stark, sie ist "komplett", da keine intakten kollagenen Fasern im Zentrum zu sehen sind.

Die Farbe des veränderten Gewebes ist eosinophil, Mucin wird nicht beobachtet. Die Faserbruchstücke der kollagenen Fasern sind mittelgroß, die Faserstruktur ist zum Teil homogen, Bruchstücke elastischer Fasern sowie Fibrose fehlen.

Das mittelstarke perivaskuläre Infiltrat besteht aus Lymphozyten und einigen Plasmazellen.

Das interstitielle Infiltrat besteht aus Histiozyten, Lymphozyten, Epitheloiden, Riesenzellen sowie wenigen neutrophilen Granulozyten.

Die Gefäßwände sind verdickt, die Anzahl der Gefäße erscheinen vermehrt.

Zweiter Fall

Klinische Angaben:

Die 27-jährige Patientin wies einen Knoten am rechten Zeigefinger auf, die klinische Verdachtsdiagnose lautete Granuloma annulare oder rheumatoides Knötchen, weitere Befunde fehlen. Der Knoten wurde exzidiert, die histologische Diagnose lautete rheumatoides Knötchen.

Eigene histologische Untersuchung:

Die Epidermis ist teilweise abgeflacht, die Reteleisten verdünnt.

Der pathologische Prozeß erstreckt sich vom oberen Korium bis zur Subkutis.

Es handelt sich um eine Granulomzone mit mehreren zellarmen Zentren; dort finden sich Zelltrümmer und einige neutrophile Granulozyten. Die Zentren sind von einem palisadenartigen Randwall begrenzt.

In den Zentren ist die Binde- und Fettgewebsveränderung "komplett", Mucin ist nicht vorhanden. Das Gewebe in den Zentren erscheint strukturlos und ist eosinophil gefärbt. Bruchstücke elastischer Fasern fehlen. In der Umgebung der Zentren findet sich eine mittelstarke Fibrose.

Das sehr schwache perivaskuläre Infiltrat besteht aus einigen Lymphozyten und Histiozyten, das interstitielle Infiltrat besteht überwiegend aus Histiozyten, Epitheloiden und wenigen Lymphozyten.

Die Gefäßwände sind gelegentlich verdickt, der Befund ist jedoch weniger ausgeprägt als im ersten Fall.

Dritter Fall

Klinische Angaben:

Die 28-jährige Patientin litt an einem Knötchen im Bereich des linken Unterschenkels, weitere Angaben fehlen.

Die klinische und histologische Diagnose lautete rheumatoider Knoten.

Eigene histologische Untersuchung:

Die Epidermis ist nicht erhalten, die Lokalisation des pathologischen Prozesses reicht vom mittleren Korium bis zur Subkutis. Es handelt sich um eine Granulomzone mit mehreren Zentren, dort finden sich Zelltrümmer. Die Zentren sind von einem zum Teil palisadenartigen Randwall umgeben.

Die starke Binde- und Fettgewebsveränderung ist "komplett", die Farbe ist eosinophil, Mucin wird nicht beobachtet.

Das Gewebe im Zentrum erscheint strukturlos, die erhaltenen Kollagenbündel weisen eine verdichtete Struktur auf.

Bruchstücke elastischer Fasern fehlen. In der Umgebung der Granulomzone findet sich eine mittelstarke Fibrose.

Das perivaskuläre Infiltrat ist sehr schwach ausgeprägt und besteht aus Lymphozyten und Histiozyten.

Das mittelstarke interstitielle Infiltrat besteht aus Histiozyten und Epitheloiden.

Die Gefäßwände erscheinen verdickt, die Anzahl erscheint vermehrt.

2.8.3. Atypische (annuläre) Necrobiosis lipoidica

Ein Fall wurde von uns retrospektiv anhand der klinischen und histologischen Befunde als annuläre Necrobiosis lipoidica, gemäß der Beschreibung von Dowling und Wilson-Jones (15) diagnostiziert.

Klinische Angaben:

Die 36-jährige Patientin litt an einer Hauterscheinung, die an der Stirnmitte gelegen war. Diese Hauterscheinung bestand zum Zeitpunkt der Konsultation schon zwei Jahre.

Die Patientin wies einen adipösen Habitus auf, als Vorerkrankung war eine Myokarditis bekannt.

Die klinische Diagnose lautete zirzinäre Sarkoidose.

Die Untersuchung der Augen, der Pulmo sowie der Leber ergab keinen pathologischen Befund. Im histologischen Befund wurde ebenfalls die Diagnose Sarkoidose gestellt.

Die Erkrankung wurde mit lokal applizierten Glukokortikosteroiden behandelt.

Im Verlauf von sechs Jahren rezidierten die Hauterscheinungen häufig, danach war die Patientin beschwerdefrei.

Der weitere Verlauf ist unbekannt.

Eigene histologische Untersuchung:

Die Epidermis ist weitgehend unverändert, die pathologischen Veränderungen liegen im Bereich des oberen und mittleren Korium.

Es lassen sich zwei unterschiedliche Veränderungen abgrenzen. Zum einen finden sich schlecht abgegrenzte Zellhaufen, die hauptsächlich aus Lymphozyten bestehen. Sie beinhalten auch wenige Histiozyten, Riesenzellen und Plasmazellen; sie sind schlecht vom perivaskulären Infiltrat abzugrenzen.

Zum anderen liegt zwischen den Zellhaufen ein netzförmiges Infiltrat, das zum großen Teil aus Riesenzellen besteht. In den Riesenzellen finden sich gelegentlich Asteroidbodies, das netzförmige Infiltrat enthält auch Lymphozyten und einige Histiozyten. Größere Ansammlungen von Epitheloiden werden nicht beobachtet, das Bindegewebe zwischen den Infiltraten ist insgesamt wenig verändert. Es finden sich jedoch punktuell kleine Gebiete mit starken Veränderungen, dort ist das Gewebe strukturlos, teilweise finden sich größere Kollagenbruchstücke. An manchen Stellen erscheint die Veränderung "komplett" zu sein, das alterierte Bindegewebe ist von eosinophilem Farbton, Mucin fehlt. Eine leichte Fibrosierung ist zu beobachten.

Das perivaskuläre Infiltrat ist schwach ausgeprägt und von den oben beschriebenen Zellhaufen schlecht abgrenzbar. Es besteht aus Lymphozyten und einigen Plasmazellen, die Gefäße erscheinen unverändert.

3. DISKUSSION

3.1. Diskussion der statistischen Ergebnisse

3.1.1. Vorbedingung - Ausschluß einer dritten Erkrankung

Vor Anwendung der oben genannten histologischen Diagnosekriterien muß eine dritte Erkrankung ausgeschlossen werden. Die angegebenen Merkmale unterscheiden nur Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica optimal, andere für die Differentialdiagnose in Frage kommende Erkrankungen müssen durch für sie charakteristische Merkmale abgegrenzt werden. Bei Sarkoidose zum Beispiel erscheinen uns die abgegrenzten "nackten" Epitheloidzellgranulome, die im nahezu unveränderten Bindegewebe liegen, das typische Erkennungsmerkmal zu sein.

3.1.2. Nullhypothese

Als Nullhypothese nahmen wir an, Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica ließen sich histologisch nicht unterscheiden, das Auftreten histologischer Merkmale sei bei beiden Diagnosen gleich häufig. Diese Nullhypothese wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 Prozent widerlegt, beide Erkrankungen unterscheiden sich gemäß den angegebenen Merkmalen.

3.1.3. Die Problematik der Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica

Es wurde bewiesen, daß sich beide Erkrankungen unterscheiden. Nun soll besprochen werden, warum sich die Diagnose trotzdem

so schwierig gestaltet. Es fand sich kein idealer Diagnoseparameter, der auf die meisten Fälle anwendbar wäre; die hochspezifischen Merkmale treten meist nur in der Hälfte der Fälle auf. Dies könnte daran liegen, daß sich das Bild einer ablaufenden Entzündungsreaktion, welche sich aus an sich wenig auffälligen Einzelelementen zusammensetzt, ständig ändert und daher die pathogmonischen Merkmale nicht regelmäßig beobachtet werden. Es wurde gezeigt, daß durch Kombination dieser Einzelelemente eine hohe Treffsicherheit bei der Diagnose erzielt werden kann.

Die univariate Analyse stellt viele hochsignifikante Merkmale heraus, welche verschiedene anatomische Strukturen repräsentieren. Durch die multivariate Analyse versuchten wir die wesentlichen Merkmale herauszufiltern. Die Analyse ergab, daß alle Parameter, außer denen der Gruppe der Bindegewebsveränderungen, wesentliche Beiträge zur Diagnose liefern.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sollen nun kritisch betrachtet werden. Der Parameter "komplette Bindegewebsdegeneration" wird zuerst in das Modell aufgenommen und verliert im letzten Schritt der Regressionsanalyse nach Aufnahme des Parameters "Granulomform" so stark an Bedeutung, daß er aus dem Modell entfernt wird. Die Granulomform ist als typisches Gesamtbild von vielen Einzelmerkmalen, insbesondere den Veränderungen des Bindegewebes, abhängig. Man kann also davon ausgehen, daß sich die histologischen Unterschiede von Granuloma annulare und Necrobiosis lipidica im wesentlichen aus folgenden Einzelmerkmalen zusammensetzen: Lokalisation, Gefäßveränderungen, Art der Bindegewebsveränderung und Zusammensetzung des Infiltrates. Als Folge entsteht mit einer gewissen Häufigkeit als Gesamtbild eine typische Granulomform.

Statistische Tests vergleichen die Häufigkeiten, mit denen die beobachteten Daten auftreten mit den Häufigkeiten, die bei zufälliger Verteilung der Daten zu erwarten wären; die Zuverlässigkeit oder Brauchbarkeit der Daten bleibt dabei völlig unberücksichtigt. Die Überprüfung dieser Qualitäten bleibt dem kritischen Untersucher oder Anwender vorbehalten. Wir beobachteten eine Vielzahl hochsignifikanter Merkmale, die zum großen Teil in der Literatur beschrieben werden, wie zum Beispiel die Gefäßveränderungen und die Granulomform. Wir müssen uns jedoch fragen, wie gut diese Merkmale in der Praxis anwendbar sind. Viele dieser Merkmale dienen unserer Meinung nach hauptsächlich einer vollständigen Beschreibung des histologischen Bildes, wenige Merkmale jedoch sind objektive Diagnosehilfen.

Die typischen Granulomformen erscheinen uns wegen der komplexen Strukturen nicht ausreichend gut beschreibbar, sie sind für den erfahrenen Untersucher sicher gute Diagnosehilfen, jedoch als objektive Parameter ungeeignet.

Die Veränderungen der Gefäße sind bei massiven Befunden durchaus eindeutige Befunde, sehr häufig beobachteten wir jedoch weniger ausgeprägte Fälle. Bei starken perivaskulären Infiltraten sind Wandverdickungen schwierig zu beurteilen; die Anzahl der Gefäße ist ein wenig ins Auge springendes Merkmal und oft nur sehr schwer als pathologisch oder normal einzustufen. Die Bindegewebsveränderungen sind an unscheinbare Strukturen wie kollagene und elastische Fasern gebunden und werden häufig übersehen.

Somit sahen wir es für sinnvoll an, wenige "harte" Diagnosemerkmale herauszustellen. Angaben über Sonderformen sind mit statistischen Mitteln nur schwer zu machen, obwohl selbst mit relativ kleinen Kollektiven statistisch abgesicherte

Aussagen über die häufigen Erscheinungsbilder von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica getroffen werden können. Es sind nur äußerst spärliche Informationen zugänglich, inwieweit sich die Sonderformen von den Normvarianten unterscheiden und ab welchem Grad der Unterschiedlichkeit eigenständige Krankheitsbilder vorliegen. Darüber hinaus wird der Informationsgehalt weniger Sonderformen in einem vergleichsweise großen Kollektiv an Normvarianten nur wenig berücksichtigt, daher wird man diesen Sonderformen unserer Meinung nach nur in der Einzelfalldarstellung gerecht. Dort können die Beziehungen der Sonderformen zu Normvarianten adäquat untersucht werden, unsere Diagnosehilfen sind dafür nur bedingt geeignet. So ist vor Anwendung unserer statistischen Ergebnisse neben einer Dritterkrankung auch eine Sonderform auszuschließen.

3.1.4. Neue Aspekte der histologischen Diagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica

Folgende Ergebnisse der Gegenüberstellung von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica entsprechen nicht einer einheitlichen Lehrmeinung oder sind nach unserer Ansicht bisher zu wenig beachtet worden:

Die L o k a l i s a t i o n des pathologischen Prozesses als Diagnoseparameter ließ sich exakter als bisher definieren. Die Ausdehnung des Prozesses bis zum mittleren Korium ist typisch für das Granuloma annulare, die Ausdehnung bis zur Subkutis typisch für die Necrobiosis lipoidica. Die Ausdehnung bis zum oberen und bis zum unteren Korium ist unspezifisch.

Das Ausmaß der Gefäßveränderungen, das wir beobachteten, entspricht grob den Literaturangaben. Das Merkmal *W a n d - p r o l i f e r a t i o n* weist jedoch eine bemerkenswert niedrige Spezifität auf, bedingt durch eine relativ hohe Anzahl von positiven Befunden bei Granuloma annulare. Zum einen halten wir das Merkmal für wenig objektiv, andererseits ist es möglich, daß Gefäßwandveränderungen in Abhängigkeit von der Schwere der Bindegewebsveränderungen, der Lokalisation am Körper, der Dauer der Erkrankung sowie in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen unterschiedlich ausgeprägt sind. Beide Annahmen stehen im Widerspruch zur oft geäußerten Angabe, Gefäßveränderungen seien für Necrobiosis lipoidica als pathognomonisch anzusehen.

Von den Diagnosemerkmalen, welche die Bindegewebsveränderungen betreffen, stellen wir besonders die *F a r b e* des pathologisch veränderten Bindegewebes als hochsignifikant und gut anwendbar heraus.

Diesem Charakteristikum wird in der Literatur wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Statt dessen werden bei der histologischen Beschreibung Mucin, welches basophil gefärbt ist sowie die bläulichen Bruchstücke der elastischen Fasern bei Granuloma annulare und verändertes Kollagen, welches eosinophil gefärbt ist, bei Necrobiosis lipoidica erwähnt. Nimmt man die Farbe der Bindegewebsveränderungen als Diagnoseparameter, werden Spezialfärbungen, die man zum spezifischen Mucin-Nachweis benötigt, entbehrlich. Ein weiterer Vorteil ist die gute Klassifizierbarkeit in rein eosinophil, rein basophil und gemischt gefärbte, pathologisch veränderte Bindegewebsanteile wie kollagene, elastische Fasern und Grundsubstanz. Demgegenüber ist *M u c i n* ein schlechter Diagnoseparameter, da häufig auch bei Necrobiosis lipoidica Mucin beobachtet wird (33, 34). Es ist nur sehr schwer eine Grenze festzulegen, ab welcher die Anwesenheit von Mucin für die

Diagnose Granuloma annulare spricht. Daher erklärt sich auch die geringe statistische Signifikanz von Mucin in der univariaten Analyse.

Obwohl sicher weniger gut objektivierbar, scheint uns der Parameter "komplette Bindegewebsveränderung" ein wichtiges histologisches Unterscheidungsmerkmal zwischen den Erkrankungen zu sein. Die zumindest fokale Veränderung der allermeisten Bindegewebsfasern, die wir bei Granuloma annulare fast nie beobachteten, ist ein Überbegriff für die unterschiedlichen Bindegewebsveränderungen bei beiden Erkrankungen, die in Tabelle 16 zusammengestellt sind. Die bei Necrobiosis lipoidica stärkere Bindegewebsveränderung führt im Gegensatz zum Granuloma annulare zum klinischen Bild der Hautatrophie. Beim Granuloma annulare betreffen die Veränderungen im wesentlichen die elastischen Fasern und die Grundsubstanz, bei Necrobiosis lipoidica beobachtet man hauptsächlich Veränderungen der kollagenen Fasern. In Elastika-Färbungen erkennt man den meist gänzlichen Verlust an elastischen Fasern bei Necrobiosis lipoidica.

Nach unseren Ergebnissen unterscheidet sich die Zusammensetzung von perivaskulärem und interstitiellen Infiltrat wesentlich. Die Zusammensetzung des perivaskulären Infiltrates ist charakteristischer und zur Diagnose besser geeignet; so treten Plasmazellen wesentlich häufiger perivaskulär als interstitiell auf. Wir stellen perivaskulär beobachtete Plasmazellen und Histiozyten als besonders aussagekräftige Parameter heraus, sie sind verlässlicher als die in der Literatur häufig erwähnten Riesenzellen, die bei Necrobiosis lipoidica häufiger als bei Granuloma annulare beobachtet werden, da Riesenzellen nach unseren Daten auch bei Granuloma annulare in mehr als einem Drittel der Fälle beobachtet werden.

Tabelle 16: Unterschiedliche Bindegewebsveränderungen bei
Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica

	GA	NL
Bindegewebsveränderung	schwächer	stärker
Anwesenheit von Bruch- stücken elastischer Fasern	häufiger	seltener
Anwesenheit von Bruch- stücken kollagener Fasern	seltener	häufiger
Faserstruktur der Kollagenfasern	häufiger ohne Befund	häufiger homogen
Größe der Faserbruch- stücke des Kollagens	häufiger klein	häufiger groß
Farbe	basophil oder gemischt	eosinophil oder gemischt
Fibrose	seltener	häufiger

3.1.5. Zur Problematik der praktischen Anwendung der Diagnosemodelle

Es ist unmöglich, das Diagnosemodell als diagnostischen Test einzusetzen, da das a priori-Verhältnis von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica unbekannt ist. Die Testgenauigkeit wäre in gewissen Grenzen von diesem Verhältnis abhängig. Die Prävalenz der Erkrankungen ist jedoch unbekannt, daher geben wir lediglich eine Diagnosehilfe, indem wir die von uns beobachteten Merkmalskombinationen angeben und aus der Summe dieser Beobachtungen ein Diagnoseschema erstellen, welches unserer Ansicht nach in den meisten Fällen zur richtigen Diagnose führen wird. Es stellt sich die Frage, welche Fehlermöglichkeiten sich bei solcher Anwendung statistischer Analysen ergeben können.

Zweifellos stellt die fragliche Reproduzierbarkeit der Diagnosemerkmale eine Hauptschwierigkeit bei der Anwendung statistischer Analysen dar. Wir wählten bestimmte Parameter aus und führten mit diesen gut reproduzierbaren Parametern nochmals eine Analyse durch. Durch die Erfahrung, die wir bei mehrmaliger Durchsicht unseres Kollektivs gewannen, glauben wir in der Lage zu sein anzugeben, welche Parameter gut reproduzierbar sind. Eine solche Entscheidung läßt sich nur schwer durch statistische Tests absichern. Somit bleibt es dem kritischen Leser vorbehalten, dies nachzuvollziehen oder abzulehnen.

Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Zahl der untersuchten Fälle. Wäre sie größer, so wären die Angaben über die Merkmalskombinationen abgesicherter; viele der Kombinationen wurden nur einmal beobachtet. Zusätzlich gibt es sicher in

der Praxis beobachtete Merkmalskombinationen, die in unserem Kollektiv nicht auftraten. Weiterhin ist es fraglich, ob unsere Beobachtungen in jedem Falle richtig sind und ob in allen Fällen die Bezugsdiagnose, zusammengesetzt aus eindeutiger klinischer und histologischer Diagnose, richtig gestellt worden ist. Der Tabelle 13 ist zu entnehmen, daß wir beispielsweise zwei Fälle von Granuloma annulare mit perivaskulären Plasmazellen beobachteten. Ob es sich dabei um Granuloma annulare oder möglicherweise um Initialstadien von Necrobiosis lipoidica, um Sonderformen oder eine Dritt-erkrankung handelt, läßt sich nicht beantworten.

Andererseits geben wir ein Diagnoseschema an, welches auf der Untersuchung eines im Literaturvergleich relativ großen Kollektivs gut abgesicherter Fälle beruht und mit statistischen Methoden optimiert worden ist. Mit dem angegebenen Schema lassen sich viele Fälle ohne Vorkenntnisse dieser Erkrankungen mit großer Sicherheit diagnostizieren. Bei Merkmalskombinationen, die sowohl auf Granuloma annulare als auch auf Necrobiosis lipoidica zutreffen, muß nach Ausschluß von Fehlbestimmungen im Einzelfall kritisch entschieden werden, welche Diagnose zutrifft.

3.2. Zur Unterscheidung von Necrobiosis lipoidica mit und ohne Diabetes mellitus

Die in der Literatur beschriebenen Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung (36, 62, 69) konnten nicht bestätigt werden. Die vier Patienten mit pathologischem Glukosetoleranztest waren auffallend jung, ein wahrscheinlich zufälliges Ergebnis. Im histologischen Bild ergaben sich

keine qualitativen Unterschiede, wie sie von Rollins und Winkelmann (69) beschrieben wurden. Die Autoren beobachten bei der Gruppe ohne Diabetes vornehmlich "große Epitheloid- und Riesenzellnester". Wir beobachteten bei jeder Gruppe einen Fall mit schlecht abgegrenzten Zellhaufen, welche jedoch nur ganz entfernt an Sarkoidose erinnerten. Das häufigere Auftreten typischerer Formen bei der Gruppe mit Diabetes mellitus, das wir bei unseren Fällen beobachteten, wurde in ähnlicher Weise von Gray und Mitarbeiter beschrieben (33). Es erscheint uns wahrscheinlich, daß die Necrobiosis lipoidica mit Diabetes mellitus als zusätzlichem pathogenetischem Faktor häufiger typischere Formen annimmt als ohne Diabetes mellitus.

3.3. Zur Diagnose der beobachteten subkutanen Knötchen

Die beschriebenen Fälle weisen untereinander große Ähnlichkeit auf, sie entsprechen dabei den in der Literatur beschriebenen Noduli rheumatici. Starke eosinophile "fibrinoide" Bindegewebsveränderung, zum Teil völlige Nekrose, Gefäßwandproliferation, Vermehrung der Kapillaren sowie die Lokalisation prägen das histologische Bild. Die Erkrankung ist sowohl von Granuloma annulare als auch von Necrobiosis lipoidica abgrenzbar, die eosinophile komplette Bindegewebsveränderung sowie die Gefäßveränderungen grenzen die beobachteten Fälle vom Granuloma annulare ab. Die runde Granulomform mit zentraler Bindegewebsveränderung und palisadenartigem Randsaum grenzt die Fälle von der Necrobiosis lipoidica ab. Nach unserem Gesamteindruck unterscheidet sich das rheumatische Knötchen in den Einzelmerkmalen stärker vom Granuloma annulare als von der Necrobiosis lipoidica.

Wir schließen uns dabei der Meinung von Gray-Wood und Berman an, die in ihrer Studie (34) bei der Untersuchung von Mucin, Gefäßveränderungen und PAS-positivem Material größere Unterschiede beim rheumatoiden Knötchen und Granuloma annulare feststellten. Eine andere Arbeitsgruppe fand beim rheumatoiden Knötchen ebenso wie bei Necrobiosis lipoidica im Gegensatz zum Granuloma annulare keine Lysozymanreicherung bei histiozytären Zellen (67). Die Autoren zogen daraus den Schluß, die Zellzusammensetzung und möglicherweise auch die Pathogenese vom rheumatoiden Knötchen und von Necrobiosis lipoidica würde sich von der von Granuloma annulare unterscheiden. Es wäre also vorstellbar, daß das rheumatoide Knötchen im histologischen Erscheinungsbild und in der Pathogenese der Necrobiosis lipoidica näher steht als dem Granuloma annulare.

Die Definition des subkutanen Granuloma annulare ist unserer Meinung nach sehr problematisch. Fordert man eine typische basophile inkomplette Bindegewebsveränderung mit subkutanem Sitz, so ist zumindest fraglich ob eine solche Form existiert, da die Zusammensetzung des Korium und der Subkutis bezüglich der Grundsubstanz der elastischen und kollagenen Fasern anders ist. Runde Granulomformen mit eosinophiler Fett- und Bindegewebsveränderung werden aber auch als Nodulus rheumaticus diagnostiziert. Die Abgrenzung des subkutanen Granuloma annulare und des Nodulus rheumaticus mittels Histologie erscheint uns daher nicht möglich.

3.4. Zur Diagnose atypische (annuläre) *Necrobiosis lipoidica*

Es stellt sich die Frage welche Beobachtungen den Ausschlag gaben, diese Diagnose zu stellen. Die Lokalisation an der Stirn ist, wie die gesamte Kopfregion, gemäß den Literaturangaben die Prädilektionsstelle für diese Sonderform der *Necrobiosis lipoidica*. Vom Hautbefund wissen wir nur, daß er dem einer zirzinären Sarkoidose entsprach. In der Arbeit von Dowling und Wilson-Jones (15) wird die große Ähnlichkeit der Hautbefunde bei annulärer *Necrobiosis lipoidica* und zirzinärer Sarkoidose hervorgehoben.

Histologisch zeigte sich nun ein ungewöhnliches Bild. Es wurden keine abgegrenzten Epitheloidzellgranulome gefunden, zwischen den Zellhaufen fand sich eine diffuse Bindegewebsveränderung mit vielen Riesenzellen, außerdem wurde ein gering ausgeprägtes perivaskuläres Infiltrat beobachtet. Diese Konstellation von Merkmalen führte zum Ausschluß der Diagnose Sarkoidose.

Die beobachteten Asteroidbodies, die Lokalisation im oberen Korium sowie die insgesamt geringe Bindegewebsveränderung sprachen gegen das typische Bild der *Necrobiosis lipoidica*. Die beobachteten Plasmazellen sowie die fokal vorhandene komplette eosinophile Bindegewebsveränderung sind für Granuloma annulare untypisch.

Die vorhandenen klinischen Angaben und das histologische Bild entsprechen vielmehr der von Dowling und Wilson-Jones beschriebenen Sonderform. In Einzelmerkmalen, wie der Art der Bindegewebsdegeneration und der Zusammensetzung der Infiltratzellen, sind große Ähnlichkeiten mit der üblichen Form der *Necrobiosis lipoidica* vorhanden. Somit ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, die These des Autors, die von ihm treffsicher beschriebene Erkrankung sei eine Variante der *Necrobiosis lipoidica*, anzuzweifeln.

3.5. Diskussion der Ergebnisse bezüglich der Pathogenese von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica

Die erarbeiteten Unterschiede im histologischen Erscheinungsbild von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica sollen nun zu den bisher vorhandenen Hypothesen zur Pathogenese in Bezug gesetzt werden.

Bei Granuloma annulare wurde perivaskulär und interstitiell überwiegend Lymphozyten und Histiozyten als vorherrschende Zellelemente gefunden. Dies stimmt mit den Arbeiten von Büchner und Mitarbeitern (8) sowie von Modlin und Mitarbeitern (61) überein, welche bei Granuloma annulare unter der Verwendung spezieller Antikörper T-Lymphozyten, Langerhans-Zellen und Histiozyten, nicht jedoch B-Lymphozyten nachweisen konnten. Somit werden bei Granuloma annulare alle für eine zellvermittelte Immunreaktion vom verzögerten Typ charakteristischen Zellen gefunden.

Bei Necrobiosis lipoidica waren perivaskulär keine typischen Histiozyten gefunden. Padilla und Mitarbeiter (67) wiesen eine unterschiedlich starke Anreicherung von Lysozym bei histiozytären Zellen von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica nach. Beide Beobachtungen weisen möglicherweise darauf hin, daß sich die histiozytären Zellen von Necrobiosis lipoidica und Granuloma annulare unterscheiden.

Die bei Necrobiosis lipoidica beobachteten Plasmazellen könnten mit einer lokalen Antigen-Antikörper-Reaktion in Zusammenhang stehen. Warum nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle Plasmazellen anzutreffen sind, ist unklar; die Tatsache sollte jedoch bei Untersuchungen über Antikörpernachweis bei Necrobiosis lipoidica berücksichtigt werden.

Es ist bekannt, daß bei Necrobiosis lipoidica pathologische Gefäßveränderungen häufig beobachtet werden; nach unseren Beobachtungen treten diese auch bei Granuloma annulare in einem größeren Prozentsatz auf. Welche Ursachen kommen für die Veränderungen in Betracht? Möglicherweise sind sie vom Ausmaß der Entzündungsreaktionen sowie der histologischen Lokalisation abhängig. Gray-Wood und Berman weisen auf die Tatsache hin, daß bei Necrobiosis lipoidica und bei rheumatischen Knötchen die Lokalisation tiefer, die Bindegewebsreaktion und die Gefäßveränderungen in gleicher Weise ausgeprägter seien als beim Granuloma annulare.

Die fast ausschließliche Lokalisation am Unterschenkel sowie der als Begleiterkrankung auftretende Diabetes mellitus, welcher zu ausgeprägteren Formen von Necrobiosis lipoidica führt, sind wahrscheinlich weitere Teilursachen der Gefäßveränderungen.

Bezüglich der Ursachen, die zu der unterschiedlichen Lokalisation im Korium und in der Subkutis führen, wollen wir zwei von vielen möglichen Hypothesen herausgreifen.

Zum einen können bisher unbekannte pathogene Substanzen existieren, die durch ihre unterschiedliche Lokalisation wesentlich zur Entstehung der unterschiedlichen Granulomformen beitragen.

Bei Granuloma annulare könnte ein im Bereich des Bindegewebes der mittleren Koriumschicht gelegenes Antigen eine zellvermittelte Immunantwort vom verzögerten Typ auslösen, abhängig von chemischer oder mechanischer Irritation sowie von Lichtexposition, wie die Prädispositionsstelle am Handrücken vermuten läßt.

Bei Necrobiosis lipoidica könnte das entsprechende pathogene Substrat an das Gefäßnetz der Kutis gebunden sein, womit sich die typischen bandförmigen Gefäßveränderungen erklären lassen.

Andererseits mag die Umschriebenheit des Granuloma annulare und die große Ausdehnung der Necrobiosis lipoidica das Resultat der unterschiedlich starken Entzündungsreaktionen sein.

Mehrere pathogenetische Faktoren führen somit bei Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica zu wahrscheinlich unterschiedlichen Immunreaktionen, deren Resultat eine gleichförmige Bindegewebsveränderung unterschiedlichen Ausmaßes zu sein scheint. Diese bleibt bei Granuloma annulare hauptsächlich auf die elastischen Fasern und die Grundsubstanz beschränkt und führt bei Necrobiosis lipoidica zusätzlich zu schweren Veränderungen der kollagenen Fasern ohne Nekrose, die dann als "Nekrobiose" bezeichnet werden können. Während die Granuloma annulare-Herde narbenlos abheilen können, führt die Necrobiosis lipoidica zur Atrophie mit Teleangiectasien.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Das wesentliche Ziel dieser Arbeit war es, für die Differentialdiagnose von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica statistisch abgesicherte Aussagen zu erarbeiten.

Hierfür wurden 42 Fälle von Necrobiosis lipoidica und 58 Fälle von Granuloma annulare untersucht.

In einer univariaten Analyse wurden unter Anwendung des Chi-Quadrat-Testes jene histologischen Merkmale selektiert, die von diagnostischer Bedeutung sind. Es wurde dabei kein einzelnes Diagnosemerkmal gefunden, durch welches beide Erkrankungen sicher zu unterscheiden wären. Die Diagnosekriterien wiesen überwiegend eine niedrige Sensitivität bei hoher Spezifität auf. Die unterschiedlichen histologischen Bilder entstehen durch die Zusammenstellung der einzelnen Diagnosemerkmale.

In einem zweiten Schritt wurden die wesentlichen histologischen Merkmale durch ein multivariates Analyseverfahren herausgefiltert und durch eine Kombination dieser Parameter wurden die Erkrankungen optimal unterschieden. Es zeigte sich, daß mit diesem Verfahren 95 Prozent aller Fälle richtig einzuordnen sind; das heißt, Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica sind in den allermeisten Fällen zu unterscheiden.

In einem dritten Schritt wurde mit jenen histologischen Merkmalen, welche am objektivsten und am reproduzierbarsten erschienen, abermals eine multivariate Analyse durchgeführt, dabei wurden 89 Prozent der Fälle richtig diagnostiziert.

Es handelt sich dabei um folgende vier histologische Merkmale:

- 1) Perivaskulär liegende Plasmazellen,
- 2) perivaskulär liegende Histiozyten,
- 3) die Farbe der Bindegewebsveränderung,
- 4) die Lokalisation des pathologischen Prozesses.

Im perivaskulären Infiltrat liegende Plasmazellen, eine rein eosinophile Bindegewebsveränderung und eine Ausdehnung des pathologischen Prozesses bis zur Subkutis sind die typischen Merkmale für Necrobiosis lipoidica.

Perivaskulär gelegene Histiozyten, eine rein basophile Bindegewebsveränderung und eine nur bis zum mittleren Korium reichende Ausdehnung sind die typischen Merkmale für Granuloma annulare.

Weiterhin wurde die Frage untersucht, ob sich Necrobiosis lipoidica mit Diabetes mellitus von Formen ohne Diabetes mellitus unterscheidet, wobei die Fälle mit Diabetes mellitus typischere Ausprägung zeigten. Es ergaben sich somit quantitative jedoch keine qualitativen Unterschiede.

Anschließend wurden noch einige Sonderfälle beschrieben, von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica abgegrenzt und auf ihre nosologische Stellung hin untersucht. Es handelt sich dabei um drei Fälle der Diagnose Noduli rheumatici und einen Fall, der dem von Dowling und Wilson-Jones beschriebenen Krankheitsbild der atypischen (annulären) Necrobiosis lipoidica entspricht.

Zuletzt wurde aufgrund der histologischen Ergebnisse versucht, im Literaturvergleich Aussagen zur Pathogenese von Granuloma annulare und Necrobiosis lipoidica zu machen. Bei Granuloma annulare erscheint uns eine zellvermittelte Immunreaktion vom verzögerten Typ auf ein im Bindegewebe des Korium liegendes "Antigen" als am wahrscheinlichsten.

Bei Necrobiosis lipoidica könnte der pathologische Prozeß von den Gefäßen des Korium und der Subkutis ausgehen, da sich die "Nekrobiosezonen" bandförmig um das Gefäßnetz anordnen und die Gefäße häufig pathologisch verändert sind.

Die bei Necrobiosis lipoidica beobachteten Plasmazellen weisen auf eine lokale Antigen-Antikörperreaktion hin, die histiozytären Zellen beider Erkrankungen scheinen sich zu unterscheiden.

Die Folge der unterschiedlichen pathologischen Prozesse ist eine gleichförmige, jedoch unterschiedlich starke Bindegewebsreaktion, die bei Granuloma annulare häufig zur narbenlosen Abheilung und bei Necrobiosis lipoidica zur Atrophie führt.

5. LITERATUR

1. Ackerman AB: Histologic diagnosis of inflammatory skin disease. Lea and Febiger, Philadelphia, 1978
2. Ackerman AB, Niven J, Grant-Kels JM: Differential diagnosis in dermatopathology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1982
3. Akers WA, Miller DA: Rheumatoid nodules in adult without rheumatoid arthritis. Arch Dermatol 93: 428-433, 1966
4. Beatty EC: Rheumatic-like nodules occurring in non-rheumatic children. Am Arch Pathol 68:154-159, 1959
5. Bennett GA, Zeller JW, Bauer W: Subcutaneous nodules of rheumatoid arthritis and rheumatic fever. Arch Path 30:70-89, 1940
6. Bérardinelli JL, Hyman CJ, Chambell EE, Fireman P: Presence of rheumatoid factor in ten children with isolated rheumatoid-like nodules. J Pediatr 81:751-757, 1972
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH: Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1984

8. Buechner SA, Winkelmann RK, Banks PM: Identification of T-cell subpopulations in granuloma annulare. Arch Dermatol 119:125-128, 1983
9. Carrington SG, Winkelmann RK: Electron microscopy of histiocytotic diseases of the skin. Acta Derm Venereol (Stockh) 52:161-178, 1972
10. Charles CR, Cooper PH, Helwig EB: The fine structure of granuloma annulare. Lab Invest 36:444-451, 1977
11. Coskey RJ: Facial granuloma annulare. Arch Dermatol 115:866-868, 1979
12. Dahl MV, Ullman S, Goltz RW: Vasculitis in granuloma annulare. Arch Dermatol 113:463-467, 1977
13. Dick DC, Syme IG: Perforating granuloma annulare and scleritis. Arch Dermatol 118:67-68, 1982
14. Dicken CH, Carrington ST, Winkelmann RK: Generalized granuloma annulare. Arch Dermatol 99:556-563, 1969
15. Dowling GB, Wilson-Jones E: Atypical (annular) necrobiosis lipoidica of the face and scalp. Dermatologica 135:11-26, 1967
16. Draheim JH, Jonson JC, Helwig EB: A clinicopathologic analysis of "rheumatoid" nodules occurring in 54 children. Am J Pathol 35:678, 1959 (Zusammenfassung)
17. Duncan WC, Smith JD, Knox JM: Generalized perforating granuloma annulare. Arch Dermatol 108:570-572, 1973

18. Eichmann T: Granuloma annulare und Rheumatismus.
Dermatologica 147:25-35, 1973
19. Ellis FA, Kirby-Smith H: Necrobiosis lipoidica and
granuloma annulare. Arch Dermatol 45:40-54, 1942
20. Eng AM: Erythematous generalized granuloma annulare.
Arch Dermatol 115:1210-1211, 1979
21. Engel MF, Brunswick G, Smith JG: The pathogenesis of
necrobiosis lipoidica. Arch Dermatol 82:791-796, 1960
22. Engel MF, Hammack J: Necrobiosis lipoidica, a biochemical,
histochemical and electrophoretic study. Arch
Dermatol 78:73-81, 1958
23. Fox C: Ringed eruption of the fingers. Br J Dermatol
7:91-92, 1895
24. Frenken JH, Thijs OJ: A really generalized granuloma
annulare. Dermatologica 134:73-83, 1967
25. Friedman-Birnbaum R, Gilhar H, Haim S, Golan DT:
Leukocyte inhibitory factor (LIF) in granuloma annulare:
a comparative study between the generalized and the
localized types. Acta Derm Venereol (Stockh) 63:242-
243, 1982
26. Friedman-Birnbaum R, Haim S, Gideone O, Barzilai A:
Histocompatibility antigens in granuloma annulare.
Br J Dermatol 98:425-428, 1978
27. Gaethe G: Necrobiosis lipoidica diabeticorum of the
scalp. Arch Dermatol 89:865-866, 1964

28. Gange RW, Black MM, Carrington P: Defective neutrophil migration in granuloma annulare, necrobiosis lipoidica and sarcoidosis. Arch Dermatol 115:32-35, 1979
29. Gartmann H, Dickmans-Burmeister D: Ungewöhnliche Hautveränderung bei einem 4-jährigen Kinde mit Diabetes mellitus "Necrobiosis diabetica acuta parvimaclata". Hautarzt 20:265-270, 1969
30. Gertler W: Die nosologische Stellung der Granulomatosis (tuberculoides) pseudo-sclerodermiformis symmetrica chronica (Gottron). Derm Wochenschr 141:241-258, 1960
31. Götz H: Zur Frage der Beziehung zwischen der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (Miescher) und der Necrobiosis lipoidica diabetorum. Hautarzt 7: 156-161, 1956
32. Götz H: Über die Necrobiosis lipoidica (diabeticorum) sowie zur Frage der Zugehörigkeit der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (Miescher). Hautarzt 34:322-325, 1983
33. Gray HR, Graham JH, Johnson WC: Necrobiosis lipoidica: a histopathological and histochemical study. J Invest Dermatol 44:369-380, 1965
34. Gray-Wood M, Beerman H: Necrobiosis lipoidica, granuloma annulare and rheumatoid nodule. J Invest Dermatol 34:139-147, 1960
35. Hanke CW, Bailin PL, Roenigk HH: Annular elastolytic giant cell granuloma. J Am Acad Dermatol 1:413-421, 1979

36. Heite JH, Scharwenka HX: Erythema elevatum diutinum, Granuloma annulare, Necrobiosis lipoidica und Granulomatosis disciformis (Gotttron-Miescher). Arch Klin Exp Dermatol 208:260-290, 1959
37. Herzberg JJ: Hauterscheinungen bei Diabetes mellitus. Hautarzt 25:579-584, 1974
38. Jorizzo L, Olansky J, Stankey RJ: Superficial ulcerating necrobiosis and rheumatoid arthritis. Arch Dermatol 118: 225-259, 1982
39. Johnson WC, Helwig EB: Histochemistry of the acid mucopolysaccharides of skin in normal and certain pathologic conditions. Am J Clin Pathol 40:123-131, 1963
40. Keining E, Braun-Falco O: Zur Ätiologie der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva. Derm Wochenschr 131:1-10, 1955
41. Kleinhaus D, Knoth W: Immunhistochemischer Fibrin-Nachweis beim Granuloma annulare. Arch Derm Res 258:231-234, 1977
42. Knoth W, Füller H: Zur Patho- und Histogenese der Necrobiosis lipoidica "diabeticorum". Arch Derm Syph 199: 10-133, 1955
43. Koh MS, Majewski BBJ, Barter S, Rhodes EL: Increased plasma fibronectin in diabetes mellitus, necrobiosis lipoidica and widespread granuloma annulare. Clin Exp Dermatol 9:293-297, 1984

44. Kobayasi T, Danielsen L, Asboe-Hanson G: Ultrastructure of necrobiosis lipoidica diabetorum. Acta Derm Venereol (Stockh) 54:427-431, 1974
45. Korting GW: Dermatologie in Praxis und Klinik. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1981
46. Layman CW, Fisher I: Necrobiosis lipoidica (diabeticorum?). Arch Dermatol 59:150-165, 1949
47. Lever WF, Schaumburg-Lever G: Histopathology of the skin. Lippincott Company, Philadelphia, 1983
48. Lowney ED, Simons HM: "Rheumatoid" nodules of the skin. Arch Dermatol 88:853-858, 1963
49. Mason DY, Taylor CR: The distribution of muramidase (lysozyme) in human tissues. J Clin Pathol 28:124-132, 1975
50. Majewski BBJ, Barter S, Rhodes EL: Serum alpha globulin levels in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. Br J Dermatol 105:557-562, 1981
51. Majewski BBJ, Rhodes EL, Watson B: Neutrophil mobility in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. Clin Exp Dermatol 6:583-590, 1981
52. McFarland JP, Haub YC, Luscombe HA: Periorbital granuloma annulare. Arch Dermatol 118:190-191, 1982
53. Mehregan AH, Pinkus H: Necrobiosis lipoidica with sarcoid reaction. Arch Dermatol 83:143-145, 1961

54. Mehregan AH, Altman J: Miescher's granuloma of the face. Arch Dermatol 107:62-64, 1973
55. Mensing H, Jänner M: Granuloma annulare giganteum. Hautarzt 32:256-257, 1981
56. Metz G, Metz J: Extrakrurale Manifestation der Necrobiosis lipoidica. Isolierter Befall des Kopfes. Hautarzt 28:359-363, 1977
57. Middleton D, Allen GE: HLA-antigen frequency in granuloma annulare. Br J Dermatol 110:57-59, 1984
58. Miescher G: Necrobiosis maculosa. Dermatologica 98: 199-204, 1949
59. Miescher G, Leder M: Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (atypische Tuberkulose). Dermatologica 97:25-34, 1948
60. Mitchell RE: Chronic solar dermatosis: a light and electron microscopic study of the dermis. J Invest Dermatol 48:203-220, 1967
61. Modlin RL, Vaccaro SA, Gottlieb B, Gebhard JF, Linden CE, Forni M, Meyer PR, Taylor CR, Rea TH: Granuloma annulare. Identification of cells in the cutaneous infiltrate by immunoperoxidase techniques. Arch Pathol Lab Med 108:379-382, 1984
62. Müller SA, Winkelmann RK: Necrobiosis lipoidica diabetorum. Arch Dermatol 93:272-281, 1966

63. Nierbor C, Kalsbeek GL: Direct immunofluorescence studies in granuloma annulare, necrobiosis lipoidica and granulomatosis disciformis (Miescher). *Dermatologica* 158:427-432, 1979
64. O'Brien PJ: Actinic granuloma. *Arch Dermatol* 111: 460-466, 1975
65. Oppenheim M: Über eine bisher nicht beschriebene, mit eigentümlicher lipoider Degeneration der Elastica und des Bindegewebes einhergehende chronische Dermatoze bei Diabetes mellitus (Dermatitis atrophicans lipoides diabetica). *Arch Derm Syph (Berlin)* 166:576-583, 1932
66. Owen DW, Freeman RG: Perforating granuloma annulare. *Arch Dermatol* 103:64-67, 1971
67. Padilla RS, Mucai K, Dahl MV, Burgdorf WH, Rosai J: Differential staining pattern of lysozyme in palisading granulomas: an immunoperoxidase study. *J Am Acad Dermatol* 8:634-638, 1983
68. Pereira JM, Proenca MC, Müller YH: Localizacion de la Necrobiosis lipoidica diabetorum en el Cuero Cabeludo. *Arch Argent Dermat* 31:145-154, 1981
69. Rollins TG, Winkelmann RK: Necrobiosis lipoidica granulomatosis. *Arch Dermatol* 82:537-543, 1960
70. Rubin M, Lynch FW: Subcutaneous granuloma annulare. *Arch Dermatol* 93:416-420, 1966
71. Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Braun-Falco O: Low- and high-risk malignant melanoma II. Multivariate analyses for a prognostic classification. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19:237-243, 1983

72. Schwartz ME: Necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. Simultaneous occurrence in a patient. Arch Dermatol 118:192-193, 1982
73. Schwarz T, Lindlbauer R, Gschnatt F: Annular elastolytic giant cell granuloma. J Cut Path 10:321-326, 1983
74. Simons EF, Schaller JG: Benign rheumatoid nodules. Pediatrics 56:29-33, 1975
75. Stankler L, Leslie G: Generalized granuloma annulare. Arch Dermatol 95:509-513, 1967
76. Tappeiner S: Zur Klinik und Histologie der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (Miescher). Arch Derm Syph 194:341-352, 1952
77. Thyresson HN, Doyle JA, Winkelmann RK: Granuloma annulare: histopathologic and direct immunofluorescent study. Acta Derm Venereol (Stockh) 60:261-263, 1980
78. Ullman S, Dahl MV: Necrobiosis lipoidica. An immunofluorescence study. Arch Dermatol 113:1671-1673, 1977
79. Umbert P, Winkelmann RK: Histologic, ultrastructural and histochemical studies of granuloma annulare. Arch Dermatol 113:1681-1686, 1977
80. Umbert P, Belcher RW, Winkelmann RK: Lymphokines (MIF) in the serum of patients with sarcoidosis and cutaneous granuloma annulare. Br J Dermatol 95:481-485, 1976
81. Urbach E: Beiträge zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut. X. Mitteilung. Eine neue diabetische Stoffwechseldermatose: Necrobiosis lipoidica diabetorum. Arch Derm Syph (Berlin) 166:273-285, 1932

82. Weismann K, Secher L, Kobayasi T, Asboe-Hansen G:
Granulomatosis disciformis chronica et progressiva
(Miescher-Leder). *Hautarzt* 32:538-540, 1981
83. Wells RS, Smith MA: The natural history of granuloma
annulare. *Br J Dermatol* 75:199-205, 1966
84. Wilson-Jones E: The histopathology of granuloma annu-
lare, necrobiosis lipoidica and rheumatoid nodule.
In: *Textbook of Dermatology*. Rook A, Williams DS,
Ebling FJG (eds). Blackwell Publikations, Oxford, 1979
85. Wolff HH, Maciejewski W: The ultrastructure of granu-
loma annulare. *Arch Dermatol Res* 259:225-234, 1977
86. Zabel M: Zur Histo- und Pathogenese der Necrobiosis
lipoidica (diabeticorum). *Ergebnisse der Angiologie*,
Band 29, Schattauer Verlag, 1984

6. ANHANG

Schrittweise Regressionsanalyse

Bei einer Regressionsanalyse wird eine "abhängige" oder "Zielvariable" möglichst gut durch eine Gruppe "unabhängiger Variablen" vorhergesagt. In diesem Fall ist die abhängige Variable die Diagnose und eine Gruppe von histologischen Merkmalen stellt die unabhängige Variable dar. Vorab muß eine Gruppe von unabhängigen Variablen ausgewählt werden, welche der Untersucher aufgrund seiner Erfahrung für potentiell bedeutsam hält. Auf unsere Fragestellung angewandt, sind dies die Gruppe der hochsignifikanten histologischen Merkmale der univariaten Analyse. Die unabhängigen Variablen werden nun entsprechend ihrer Bedeutung schrittweise in das "Modell" aufgenommen. Bei jedem Schritt wird vorab mittels statistischem Test die Bedeutung jeder unabhängigen Variable bezüglich der Klärung der abhängigen Variable bewertet. Entsprechend dieser Bewertung wird pro Schritt jeweils eine Variable in das Modell aufgenommen, wodurch die abhängige Variable vorausgesagt werden kann. Es werden nur Variablen in das Modell aufgenommen oder im Modell behalten, die wesentlich zur Klärung der Zielvariablen (der Diagnosestellung) beitragen. Haben zwei histologische Merkmale, welche sich beide im Modell befinden, einen annähernd identischen Informationsgehalt, so wird der unbedeutendere Parameter aus dem Modell entfernt. Dies wird durch einen statistischen Test gewährleistet, welcher bei jedem Schritt die Bedeutung der sich im Modell befindlichen Parameter bewertet. Ab einer gewissen Grenze wird ein somit unwichtiger Parameter aus dem Modell entfernt. Die Bewertung der

Parameter bezüglich der Aufnahme in das Modell und der Entfernung aus dem Modell wird im wesentlichen mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Das mathematische Korrelat des Diagnosemodells ist eine Funktion. In dieser Funktion addieren sich die Wirkungen der unabhängigen Variablen und ergeben somit die Diagnose. Die Parameter dieser Funktion müssen dafür errechnet werden.

Nach Ablauf des Programms erhält man die Liste der histologischen Merkmale, die in das Modell aufgenommen wurden und Angaben über richtige und falsche Treffer, die durch diese Auswahl von Diagnosemerkmalen erzielt wurden.

Ferner lassen sich der Ablauf der Analyse, die Ergebnisse der statistischen Tests sowie die Parameter der Regressionsfunktion entnehmen.

Folgende Tabelle enthält eine Zusammenstellung der beobachteten histologischen Merkmale bei 42 Necrobiosis lipoidica- und 68 Granuloma annulare-Fällen.

Merkmal	GA	NL
1) <u>Epidermis</u>		
ohne Befund	39 (57 %)	8 (19 %)
Akanthose	7 (10 %)	1 (2 %)
Atrophie	22 (33 %)	33 (79 %)
2) <u>Reteleisten</u>		
ohne Befund	42 (62 %)	9 (22 %)
verlängert	2 (3 %)	1 (2 %)
vershmälert	24 (35 %)	32 (76 %)
3) <u>Lokalisation</u>		
oberes Korium	2 (3 %)	2 (5 %)
mittleres Korium	38 (56 %)	4 (10 %)
unteres Korium	27 (40 %)	17 (40 %)
Subkutis	1 (1 %)	19 (45 %)
4) <u>Bindegewebsdegeneration</u>		
0	4 (6 %)	
1	6 (9 %)	7 (17 %)
2	18 (26 %)	7 (17 %)
3	28 (41 %)	12 (28 %)
4	12 (18 %)	16 (38 %)

Merkmal	GA	NL
5) <u>Anordnung des Infiltrats</u>		
ohne Befund	1 (1 %)	
diffus	10 (15 %)	18 (43 %)
netzförmig	27 (39 %)	14 (33 %)
granulomatös	10 (15 %)	8 (19 %)
palisadenartig	20 (30 %)	2 (5 %)
6) <u>Granulomform</u>		
ohne Befund	38 (56 %)	23 (55 %)
typisch Granuloma annulare	30 (44 %)	3 (7 %)
typisch Necrobiosis lipoidica		16 (38 %)
7) <u>Zelltrümmer</u>		
nicht vorhanden	53 (78 %)	31 (74 %)
vorhanden	15 (24 %)	11 (26 %)
8) <u>Epitheloidzellgranulome</u>		
nicht vorhanden	61 (90 %)	37 (88 %)
vorhanden	7 (10 %)	5 (12 %)
9) <u>Gefäßwandproliferation</u>		
nicht vorhanden	44 (65 %)	5 (12 %)
vorhanden	24 (35 %)	37 (88 %)
10) <u>Kapillarahypertrophie</u>		
nicht vorhanden	62 (91 %)	20 (48 %)
vorhanden	20 (9 %)	22 (52 %)

Merkmal	GA	NL
11) <u>Bindegewebsveränderungen</u>		
nicht komplett	65 (96 %)	16 (38 %)
komplett	3 (4 %)	26 (62 %)
12) <u>Farbe</u>		
ohne Befund	4 (6 %)	1 (2 %)
basophil	23 (34 %)	1 (2 %)
gemischt	35 (51 %)	20 (48 %)
eosinophil	6 (9 %)	20 (48 %)
13) <u>Anwesenheit von Mucin</u>		
0	20 (29 %)	25 (60 %)
1	13 (19 %)	5 (12 %)
2	29 (43 %)	9 (21 %)
3	5 (7 %)	9 (21 %)
4	1 (2 %)	
14) <u>Faserstruktur der Kollagenbündel</u>		
ohne Befund	26 (38 %)	8 (19 %)
dicht	22 (32 %)	3 (7 %)
homogen	20 (30 %)	31 (74 %)
15) <u>Größe der Bruchstücke der Kollagenfasern</u>		
ohne Befund	4 (6 %)	2 (5 %)
klein	46 (68 %)	10 (24 %)
mittel	5 (7 %)	8 (19 %)
groß	13 (19 %)	22 (52 %)

Merkmal	GA	NL
16) Bruchstücke <u>elastischer Fasern</u> nicht vorhanden	24 (35 %)	26 (52 %)
vorhanden	44 (65 %)	16 (48 %)
17) <u>Fibrose</u> 0	24 (35 %)	10 (24 %)
1	21 (31 %)	9 (21 %)
2	19 (28 %)	17 (41 %)
3	4 (6 %)	5 (12 %)
4		1 (2 %)
Perivaskuläres Infiltrat		
18) <u>Lymphozyten</u> 0	2 (3 %)	1 (2 %)
1	1 (1 %)	
2	42 (62 %)	17 (41 %)
3	23 (34 %)	16 (38 %)
4		8 (19 %)
19) <u>Histiozyten</u> 0	19 (28 %)	37 (88 %)
1	4 (6 %)	1 (3 %)
2	40 (59 %)	3 (7 %)
3	5 (7 %)	1 (2 %)

Merkmal	GA	NL
---------	----	----

20) <u>Plasmazellen</u>		
0	62 (91 %)	13 (31 %)
1	3 (5 %)	4 (10 %)
3	33 (4 %)	21 (50 %)
4		3 (7 %)
5		1 (2 %)

21) <u>Neutrophile Granulozyten</u>		
0	59 (87 %)	35 (83 %)
1	9 (13 %)	3 (7 %)
2		2 (5 %)
3		2 (5 %)

22) <u>Eosinophile Granulozyten</u>		
0	61 (90 %)	42 (100%)
1	7 (10 %)	

Interstitielles Infiltrat

23) <u>Lymphozyten</u>		
0	11 (16 %)	7 (17 %)
1	7 (10 %)	
2	44 (65 %)	30 (71 %)
3	6 (9 %)	1 (2 %)
4		4 (10 %)

Merkmal	GA	NL
---------	----	----

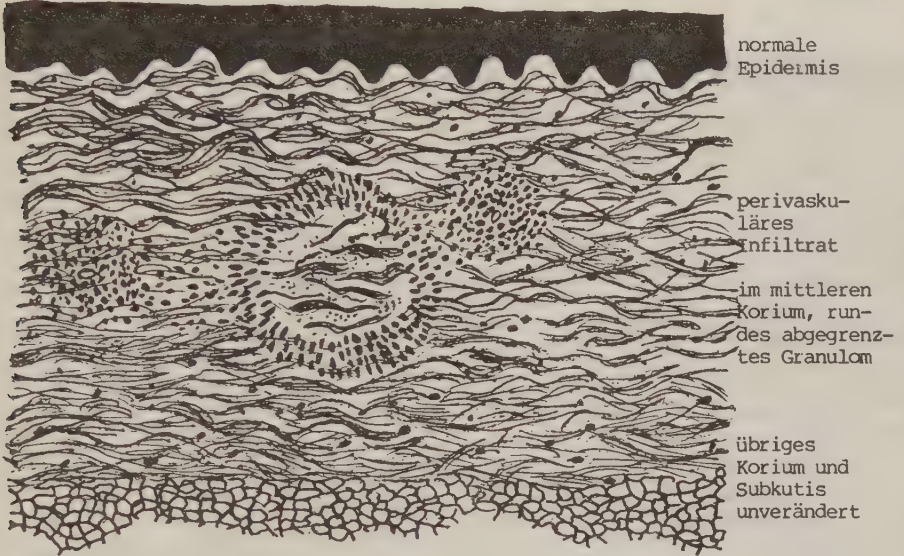
24) <u>Histiozyten</u>		
0	2 (3 %)	5 (12 %)
1	6 (9 %)	2 (5 %)
2	21 (31 %)	20 (48 %)
3	27 (40 %)	11 (26 %)
4	12 (17 %)	4 (9 %)
25) <u>Plasmazellen</u>		
0	67 (98 %)	32 (76 %)
1	1 (2 %)	5 (12 %)
2		4 (10 %)
3		1 (2 %)
26) <u>Epitheloidzellen</u>		
0	15 (22 %)	20 (48 %)
1	2 (3 %)	
2	26 (38 %)	14 (33 %)
3	22 (32 %)	8 (19 %)
4	3 (5 %)	
27) <u>Neutrophile Granulozyten</u>		
0	27 (40 %)	20 (48 %)
1	15 (22 %)	5 (12 %)
2	23 (34 %)	12 (29 %)
3	3 (4 %)	4 (9 %)
4		1 (2 %)

Merkmal	GA	NL
---------	----	----

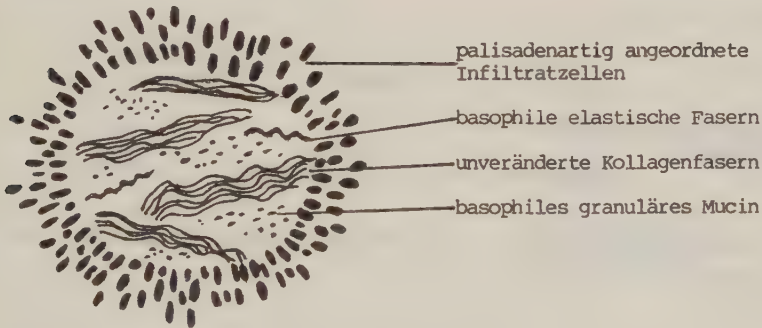
28) <u>Riesenzellen</u>		
0	45 (66 %)	19 (45 %)
1	9 (13 %)	
2	13 (19 %)	19 (45 %)
3	1 (2 %)	4 (10 %)
29) <u>Eosinophile Granulozyten</u>		
0	59 (87 %)	40 (95 %)
1	5 (7 %)	2 (5 %)
2	4 (6 %)	
30) <u>Schaumzellen</u>		
0	67 (98 %)	34 (81 %)
1		2 (5 %)
2	1 (2 %)	6 (14 %)

Schemazeichnung zum typischen Erscheinungsbild des Granuloma annulare

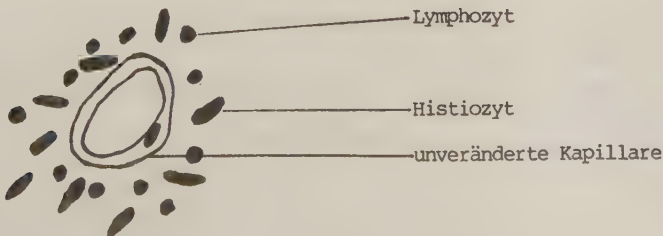
a) Übersicht



b) Ausschnitt Granulomzone



c) Ausschnitt perivaskuläres Infiltrat

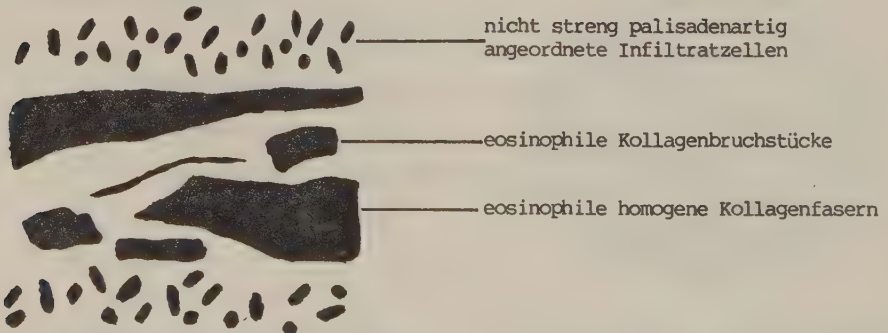


Schemazeichnung zum typischen Erscheinungsbild der Necrobiosis lipoidica

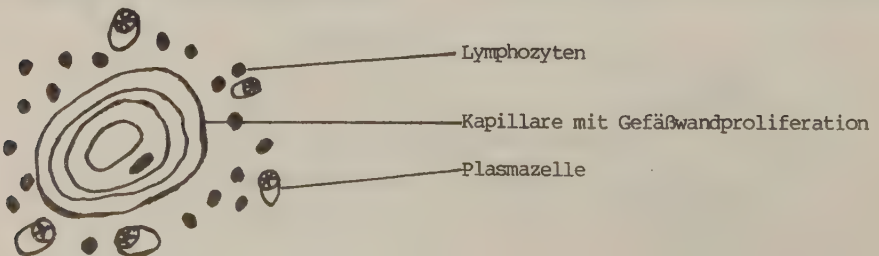
a) Übersicht



b) Ausschnitt Granulomzone



c) Ausschnitt perivaskuläres Infiltrat



7. DANKSAGUNG

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Prof.Dr.med. Christian Schmoeckel, der mir das Thema der Arbeit überließ und mich stets mit viel Geduld betreut und immer wieder mit Anregungen unterstützt hat.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei den vielen Mitarbeitern der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco), die mir bei der Zusammenstellung des Materials behilflich waren.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitern des Instituts für Statistik und Biomathematik in München-Großhadern, besonders Frau Büttner, für die zeitintensive Aufarbeitung des Datenmaterials.

8. LEBENS LAUF

Personalien:

Name: O e l
Vorname: Werner
Geburtsdatum: 20. November 1958
Geburtsort: München
Eltern: Siegfried Oel, geb. 30.07.1934
 Elisabeth Oel geb. Buchner, geb. 31.01.1926

Familienstand: ledig

Anschrift: 8000 München 70
 Maronstr. 7

Schulbildung:

1965 - 1969 Besuch der Volksschule an der Ridlerstraße
 in München
1969 - 1978 Besuch des Humanistischen Theresien-
 Gymnasiums in München
1978 Abitur

Berufliche Ausbildung:

1979 - 1985 Studium der Humanmedizin an der
 Ludwig-Maximilians-Universität München
1981 Physikum
1982 - 1984 Erster, zweiter und dritter Teil
1985 der ärztlichen Prüfung (Staatsexamen)
13.11.1985 Approbation als Arzt

